

VERLAUFSBEOBACHTUNG
BEI PATIENTEN MIT
GRAMNEGATIVER FOLLIKULITIS

Einfluß einer Isotretinoin-Therapie
auf klinische, bakteriologische
und immunologische Befunde

Ibtisam Ludes

*Duss
München
1985*

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med., Dr. med., h.c. O. Braun-Falco

VERLAUFSBEOBACHTUNG BEI PATIENTEN
MIT GRAMNEGATIVER FOLLIKULITIS

EINFLUSS EINER ISOTRETINOIN-THERAPIE
AUF KLINISCHE, BAKTERIOLOGISCHE UND
IMMUNOLOGISCHE BEFUNDE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ibtisam Ludes
aus
Amman/Jordanien
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

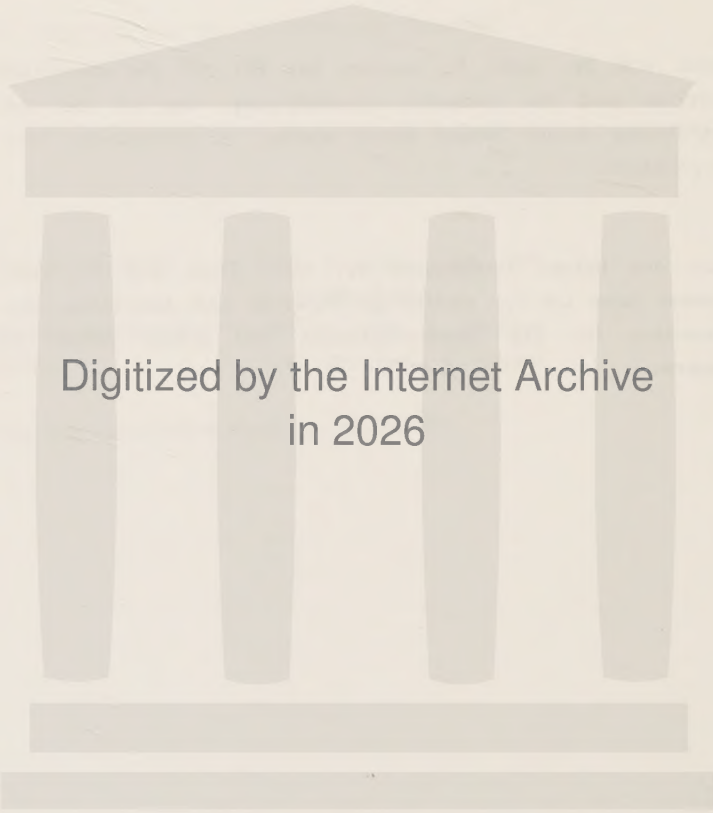
Berichterstatter:	Prof. Dr. med., Dr. med., h. c. O. Braun-Falco
Mitberichterstatter:	AOR Dr. med. U. Neubert
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 09.07.1985

Herrn Prof. Dr. med., Dr. med. h.c. O. Braun-Falco danke ich vielmals für die Arbeitsmöglichkeit an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München und die Überlassung des interessanten Themas.

Herrn AOR Dr. med. U. Neubert bin ich für die wertvollen Hinweise und die intensive Unterstützung, die mir bei der Ausführung dieser Arbeit zuteil wurde, zu besonderem Dank verpflichtet.

Auch den Herren Professoren Dr. med. Thiel und Dr. med. Hammer habe ich für vielfältige Hinweise und Auskünfte, insbesondere für den immunologischen Teil dieser Arbeit zu danken.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554813_0027

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	S. 5
2.	Die Gramnegative Follikulitis	S. 8
2.1.	Vorkommen	S. 8
2.2.	Klinik	S. 9
2.2.1.	Typen der Gramnegativen Follikulitis	S. 9
2.2.1.1.	Typ 1	S. 9
2.2.1.2.	Typ 2	S. 11
2.2.2.	Follikulitis des Kapillitiums	S. 11
2.3.	Ätiologie der Gramnegativen Follikulitis	S. 12
2.4.	Therapie der Gramnegativen Follikulitis	S. 13
2.4.1.	Isotretinoin (13-Cis-Retinsäure)	S. 15
3.	Zur Wirkung von Antibiotika auf die Flora der menschlichen Haut	S. 20
4.	Immunologische Grundlagen	S. 23
4.1.	Formen der spezifischen Immunantwort	S. 23

4.2.	Aufbau der Immunglobuline	S. 24
4.3.	Das Komplementsystem	S. 25
4.4.	Das Alpha-1-Antitrypsin	S. 26
5.	Eigene Untersuchungen	S. 27
5.1.	Patientengut	S. 27
5.2.	Methodik	S. 27
5.2.1.	Klinische Nachuntersuchung	S. 27
5.2.2.	Bakteriologische Untersuchung	S. 28
5.2.3.	Immunologische Untersuchungen	S. 30
5.2.3.1.	Quantitative Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgA, IgM und der Komplementbestandteile C3, C4	S. 30
5.2.3.2.	Bestimmung der hämolytischen Aktivität des Gesamtkomplements im Blutserum	S. 31
5.2.3.3.	Bestimmung des Immunglobulins IgE	S. 32
5.2.3.4.	Bestimmung des Alpha-1-Antitrypsin	S. 32
5.2.3.5.	Intrakutantest mit Recall-Antigenen	S. 32
5.2.3.6.	Bestimmung der T- und B-Lymphozyten	S. 33

6.	Ergebnisse	S. 40
6.1.	Klinische, bakteriologische und immuno- logische Verlaufsbeobachtung bei den einzelnen Patienten	S. 40
6.2.	Zusammengefaßte Verlaufsbeobachtung der 21 Patienten	S. 82
6.2.1.	Klinische Verlaufsbeobachtung	S. 82
6.2.1.1.	Auswertung der Anamnesen	S. 82
6.2.1.2.	Therapeutischer Erfolg der 13-Cis- Retinsäure	S. 82
6.2.1.3.	Typische klinische Verläufe	S. 91
6.2.1.3.1.	Verlaufstyp 1	S. 91
6.2.1.3.2.	Verlaufstyp 2	S. 92
6.2.2.	Bakteriologische Verlaufsbeobachtung	S. 95
6.2.3.	Immunologische Verlaufsbeobachtung	S. 99
6.2.3.1.	Zusammengefaßte Befunde der humo- ralen Immunität	S. 99
6.2.3.2.	Zusammengefaßte Befunde der zellu- lären Immunität	S. 102
6.2.3.2.1.	Der Intrakutantest	S. 102
6.2.3.2.2.	Die T- und B-Lymphozyten	S. 103

7.	Diskussion	S. 107
7.1.	Ätiologie	S. 107
7.2.	Verlaufsbeobachtung	S. 110
8.	Zusammenfassung	S. 114
	Literaturverzeichnis	S. 116

1. EINLEITUNG

Unter Gramnegativer Follikulitis wird eine durch gramnegative Stäbchen-Bakterien hervorgerufene Infektion des Follikelapparates verstanden. Sie kann aus einer Akne hervorgehen und dieser täuschend ähnlich sehen (83).

Das Krankheitsbild wurde erstmals 1968 von Fulton et al. in den USA beschrieben (31), bei einer Gruppe von an Akne vulgaris erkrankten Patienten wurde die Infektion der Gesichtshaut durch gramnegative Keime auf eine langdauernde antibakterielle Behandlung mit Antibiotika zurückgeführt.

Auch Leyden et al. beschrieben 1972 die Gramnegative Follikulitis als therapiebedingte Komplikation der Akne (56). Innerhalb von vier Jahren stellten sie bei 50 von 2000 Akne-Patienten diese Erkrankung fest und unterschieden zwei Typen. Der häufiger vorkommende Typ 1 zeigt sukkulente Pusteln, die sich von den Nasenlöchern fächerförmig über das Gesicht ausbreiten, beim Typ 2 finden sich verstreut fluktuierende Knoten, die tief unter der Haut liegen. Als Erreger wurden beim Typ 1 gewöhnlich Bakterien aus der Gattung der Enterobacter und Klebsiellen, beim Typ 2 hingegen Proteus nachgewiesen (31, 56, 76, 83, 77, 84).

Im deutschsprachigen Schrifttum wurde die Gramnegative Follikulitis erstmals 1974 von Plewig und Braun-Falco ausführlich und mit eigenen Fallbeschreibungen dargestellt (83). Auf zahlreiche Beispiele aus der experimentellen Bakteriologie gestützt (39, 63, 66, 67, 68), gingen sie davon aus, daß eine langdauernde antibakterielle Akne-Behandlung die überwiegend grampositive bakterielle Standortflora an den Schleimhäuten des Nasen-Rachen-Raums, auf der Gesichtshaut und den Haar-Talgdrüsen-Follikeln unterdrücken kann. Diese ökologische Umstrukturierung der bakteriellen Besiedlung führt zum Eindringen resistenter grampositiver Kokken und

schließlich gramnegative Keime, die die beschriebenen hartnäckigen Follikulitiden hervorrufen.

Entgegen diesem auch sonst in der Literatur vertretenen ökologischen Konzept (28, 84) stellen jüngere Veröffentlichungen immunologische Defekte im Zusammenwirken mit Seborrhoe und Keimselektionierung durch Antibiotika als Ursache der Gramnegativen Follikulitis zur Diskussion (77, 78).

Die Therapie der Gramnegativen Follikulitis ist problematisch. Die peroral gegebenen hochwirksamen Antibiotika z.B. Tetrazykline, Ampicillin, Choramphenicol und die äußerlich desinfizierenden Maßnahmen zur Beseitigung dieser Keime, bringen zunächst eine vorübergehende Besserung der Symptome, bei Absetzen des Antibiotikums hingegen rezidivieren die Effloreszenzen innerhalb weniger Tage (83, 84, 56, 79). Leyden et al. konnten keinen ihrer 50 Patienten durch hochdosierte Antibiotikagabe heilen (56). Plewig und Braun-Falco versuchten eine 20-tägige hochdosierte Therapie mit Binotal[®] = Ampicillin (4 g/Tag) und Benemid[®] = Probenecid (2 g/Tag), flankiert durch mehrfach am Tage vorgenommene lokale Behandlung mit Gentamycinhaltiger Creme. Die Effloreszenzen konnten zwar unterdrückt werden, nach Absetzen der Antibiotika indes traten sofort Rezidive auf (83).

E. Haneke und W. Meinhof unterzogen ihre Follikulitis-Patienten einer immunstimulierenden Therapie mit Levamisol, die gute Erfolge brachte (34).

Seit 1981 versuchte man wie bei der Akne-Therapie auch die Gramnegative Follikulitis mit Isotretinoin (13-Cis-Retinsäure) zu behandeln. Es wurden gute Behandlungserfolge erzielt (41, 76, 79). 13-Cis-Retinsäure zeichnet sich vor allem durch eine intensive sebostatische Wirkung aus, die sowohl auf einer Verringerung der Talgdrüsenfunktion wie auf einer Verkleinerung der Talgdrüsenazini beruht (47, 59, 86, 88, 103, 107). Auch die Keimzahl auf der Haut wird reduziert (47, 59, 108).

13-Cis-Retinsäure wirkt außerdem antiinflammatorisch und möglicherweise immunstimulierend (76, 79, 86, 87, 88, 106, 107) .

Von den vielen noch offenen Fragen zur Gramnegativen Follikulitis soll in dieser Arbeit vor allem auf die folgenden beiden eingegangen werden:

1. Welche Wirksamkeit hat die 13-Cis-Retinsäure in der Therapie der Gramnegativen Follikulitis und halten die erzielten Behandlungserfolge über einen Zeitraum von mehreren Jahren hinweg an?
2. Ist die Gramnegative Follikulitis nur eine therapiebedingte Komplikation der Akne oder handelt es sich dabei vielmehr um ein eigenständiges Krankheitsbild, das durch konstitutionelle Störungen des Immunsystems begünstigt wird?

2. DIE GRAMNEGATIVE FOLLIKULITIS

2.1. Vorkommen

Die Gramnegative Follikulitis tritt besonders bei männlichen Personen mittleren Alters auf. In den Fallbeschreibungen der Literatur werden nahezu ausschließlich männliche Patienten aufgeführt (31, 56, 76, 83). Das der Veröffentlichung von Neubert, Belohradsky und Thiel zu Grunde liegende Patientengut bestand z.B. aus 22 männlichen und 2 weiblichen Patienten. Auch die in den letzten Jahren an der Dermatologischen Klinik der Universität München behandelten Fälle scheinen nach Neubert auf eine Geschlechtsverteilung von ca. 9:1 zwischen männlichen und weiblichen Patienten hinzudeuten (77). Plewig und Braun-Falco vermuten als Ursache die geschlechtsspezifisch unterschiedliche Akne-Therapie (83).

Im Patientengut von Neubert streute das Alter der Erkrankten zwischen 16 und 79 Jahren, das Durchschnittsalter lag bei 29 Jahren (78).

Bei den meisten der in der Literatur veröffentlichten Fälle einer Erkrankung an Gramnegativer Follikulitis ging eine langjähriger Aknebehandlung voraus. Neben einer systemischen Behandlung mit Antibiotika, hauptsächlich Tetrazyklinen, bestand diese auch aus der lokalen Applikation von Präparaten mit antibiotischen oder antiseptischen Wirkstoffen wie hexachlorophenhaltigen Seifen etc., ohne daß eine langfristige Besserung des Zustandes hätte erreicht werden können (28, 31, 46, 56, 76, 79, 83, 84). Neubert erwähnt jedoch auch einige Fälle, bei denen sich eine Gramnegative Follikulitis erst jenseits des 25. Lebensjahres und ohne vorausgegangene Akne entwickelte (78).

Die Patienten sind fast ausnahmslos Seborrhoiker (76, 77, 79, 83).

Plewig und Kligman fassen die typische Vorgeschichte einer Gramnegativen Follikulitis wie folgt zusammen (84):

- "a. Die Patienten haben seit vielen Jahren eine leicht entzündliche Akne.
- b. Antibiotika, vorwiegend Tetrazykline sind zunächst wirksam, nach längerer Zeit nimmt dann ihr therapeutischer Effekt ab. Werden sie schließlich nach einem behandlungsfreien Intervall erneut verordnet, tritt eine plötzliche Verschlechterung ein.
- c. Ein Übergang auf ein anderes Antibiotikum z.B. Ampicillin führt zu rascher Besserung. Wird dieses abgesetzt, rezidivieren die Effloreszenzen in der erstaunlich kurzen Zeit von wenigen Tagen. Bei einer gewöhnlichen Akne dauert es 3-4 Wochen bis zur Exazerbation nach Beendigung der Antibiotika-Therapie.
- d. Zu den typischen Effloreszenzen der Akne vulgaris gesellt sich noch ein anderer Pusteltyp. Dieser enthält keine Komedonen."

2.2. Klinik

2.2.1. Typen der Gramnegativen Follikulitis

Aufgrund der Beobachtungen von Leyden und Mitarbeitern (56) werden zwei Formen der Gramnegativen Follikulitis unterschieden (28, 56, 76, 77, 83, 84).

2.2.1.1. Typ 1

Der Typ 1 kommt in etwa 2/3 der Fälle vor. Von den 50 von Leyden et al. (56) untersuchten Fällen entfielen 35 auf ihn. Hier finden sich perioral und perinasal zahlreiche, follikulär

gebundene, buttergelbe und ca. glastecknadelkopfgroße Pusteln, ein entzündlicher Randsaum der Pusteln fehlt zunächst, kann aber bei längerem Bestehen der Pusteln auftreten. In Ausstrichpräparaten und histologischen Schnitten solcher Pusteln fehlen die bei Akne vulgaris-Pusteln obligaten Komedonenfröpfe (28, 56, 76, 77, 83). Plewig und Kligman beschrieben eine fächerförmig von den Nasenlöchern ausgehende Ausbreitung als typisches Verteilungsmuster (84).

Die endgültige Diagnose ist nur durch kulturellen Nachweis der Erreger möglich. Die gleichen, laktosefermentierenden Enterobacteriaceae lassen sich sowohl aus den Effloreszenzen als auch Abstrichen des oberen Respirationstraktes züchten (84). Schon Fulton et al. (31) vermuteten insbesondere in der Nasenhöhle und den Nasenschleimhäuten das Keimreservoir (56, 76, 79, 83).

Als Haupterreger beim Typ 1 konnten Bakterien aus der Klebsiella-Enterobacter-Gruppe nachgewiesen werden (28, 56, 76, 83, 84). Nicht immer jedoch lassen sich beim Typ 1 gramnegative Keime aus dem Pustelinhalt isolieren (79). Daneben enthalten die Effloreszenzen auch typische Bakterien der Residentflora der Haut wie Koagulase-negative-Staphylokokken und Propionibakterien acnes (56). Gelegentlich findet sich auch der zur normalen Hautflora in feuchten, intertriginösen Bereichen zählende *Acinetobacter calcoaceticus* (79). Auch *Pseudomonas aeruginosa* wird in der Literatur als Erreger gramnegativer Follikulitiden beschrieben (1, 20, 58). Dieser stammte einerseits aus Otitis-externa-Infektionen, deren Behandlung mit Gentamycin, Neomycin und Polimyxin auch eine Heilung der Gramnegativen Follikulitis mit sich brachte (48, 58). In anderen Fällen trat eine *Pseudomonas*-Follikulitis nach einer Benutzung von "whirl-pools" auf, in deren Wasser dieser Keim nachgewiesen werden konnte.

2.2.1.2. Typ 2

Beim Typ 2 der Gramnegativen Follikulitis finden sich verstreut fluktuierende Knoten, Zysten und sukkulente Abszesse, die tief unter der Haut liegen. Auch diese konzentrieren sich auf den perinasalen und perioralen Bereich. Diese Variante kommt in ca. 1/3 der Fälle vor (56, 76, 83, 84).

Wie auch beim Typ 1 lassen sich gramnegative, laktosefermentierende Keime sowohl aus den Knoten und Zysten, als auch aus Abstrichen der Nasenschleimhaut züchten (56, 84). Als Haupterreger dieses Typs wurde *Proteus* nachgewiesen (56, 76, 77, 83, 84). Daneben wurden auch *Staphylococcus aureus*, Koagulase-negative Staphylokokken und Propionibakterien in den Effloreszenzen nachgewiesen (56, 79).

2.2.2. Follikulitis des Kapillitiums

Die Follikulitis des Kapillitiums befällt überwiegend Männer, seltener auch Frauen mittleren Alters. Diese Symptomatik kann isoliert auftreten, ist aber häufiger mit den perioralen und perinasalen Pusteln und Knoten der beiden bereits behandelten Follikulitis-Typen vergesellschaftet (79). Das Krankheitsbild wird charakterisiert durch juckende und schmerzhafteste Pustelbildung im Bereich der behaarten Kopfhaut.

In der Literatur wurde diese Spielart der Follikulitis erstmals von Maibach erwähnt. Er beschrieb 6 Patienten, 5 Männer und eine Frau, mit dieser Symptomatik und wies *Corynebacterium* (*Propionibacterium*) *acnes* als seiner Ansicht nach ätiologisch verantwortlichen Keim nach (64). Auch Hersle et al. beschrieben 1979 dieses Krankheitsbild bei 30 Männern und 10 Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren. 23 von diesen waren vorher an einer Akne erkrankt gewesen, bei 7 von ihnen war diese Akne noch immer akut, 19 litten an einer Seborrhoe der Kopfhaut. Auch hier wurde *Coryne-*

bacterium acnes als Haupterreger nachgewiesen (36). Neubert fand 1983 bei vielen seiner Patienten neben den Kopfhautpusteln auch Büschelhaare, d.h. das büschelartige Herauswachsen mehrerer Haare aus einem Follikel. Er vermutet, daß diese Haare als eine Gleitschiene das Vordringen von Bakterien in die Tiefe des Follikels begünstigen und so zu einer follikulären Entzündung beitragen. Er züchtete aus den Pusteln fast immer reichlich Propionibakterien, daneben Staphylococcus epidermidis, selten Staphylococcus aureus oder gramnegative Keime. Reservoir für die zur normalen Hautflora gehörenden mikroaerophilen Propionibakterien sind seiner Auffassung nach Follikelöffnungen und die Hautoberfläche in talgdrüsenreichen Regionen (79).

Die Therapie dieser Pustelbildung am Kapillitium besteht im allgemeinen in einer systemischen Gabe von Tetrazyklinen oder Cotrimoxazol.

Da aber nach Absetzen der Antibiotika rasch Rezidive auftreten, empfahl Maibach eine niedrigdosierte, protrahierte Therapie mit Tetrazyklinen über Jahre hinweg (64). Günstige Effekte zeigt die Therapie mit kadmiumsulfid-, selendisulfid- und zinkpyrithionhaltigen Shampoos, aber auch Erythromyzinlösung oder Benzoylperoxid-Zubereitungen (79). Neubert berichtet über mehr als 30 Patienten mit Perioraler- und Kopfhautfollikulitis, die mit Isotretinoin (13-Cis-Retinsäure) erfolgreich behandelt wurde (79).

2.3. Ätiologie der Gramnegativen Follikulitis

Fulton et al. vermuten als Ursache der Gramnegativen Follikulitis die langandauernde Einnahme von Antibiotika, hauptsächlich Tetrazyklinen und die Applikation von Präparaten mit antibiotischen und desinfizierenden Substanzen, z.B. hexachlorophenhaltigen Seifen bei Aknepatienten (31).

Nach langandauernder antibiotischer Behandlung ändern sich Art und Menge der bakteriellen Besiedlung der Haut. Dies führt dazu, daß beispielsweise antibiotikaresistente Staphylokokken-Stämme oder gramnegative Keime die Stelle der normalen Hautflora einnehmen (83).

Derartige ökologische Umschichtungen sind von Evans et al. 1973, Leyden und Marples 1973, Marples und Kligman 1971 durch in vivo Experimente oder durch retrospektive Untersuchungen antibakteriell behandelter Patienten überzeugend dargestellt worden (26, 56, 60, 69). Hojyo-Tomoka et al. beschrieben, daß die Veränderung des Feuchtigkeitmilieus (Immersion der Unterschenkel, teilweise oder vollständige Okklusivverhältnisse durch Schuhwerk und Verbände) eine Änderung der Wachstumsbedingungen für Keime nach sich zieht und so die qualitative und quantitative Bakterienbesiedlung von Haut und Schleimhaut verändere (39, 83).

Ergänzend zu diesem ätiologischen Konzept untersuchten Neubert et al. 24 Gramnegative Follikulitis-Patienten auf Störungen der zellulären und humoralen Immunität (77). Sie fanden bei allen untersuchten Patienten Hinweise auf eine Immundefizienz. Diese Befunde veranlaßten die Autoren zu der Hypothese, daß neben den bekannten Faktoren (Seborrhoe, Keimselektion und Immunsuppression durch Antibiotika) auch konstitutionelle immunologische Störungen am Auftreten einer Gramnegativen Follikulitis beteiligt sind. Sie schlugen deshalb vor, der antibiotischen Langzeitbehandlung eines Aknepatienten die Feststellung des Immunstatus vorangehen zu lassen.

2.4. Therapie der Gramnegativen Follikulitis

Wie in der Einleitung erwähnt, stellt die Therapie der Gramnegativen Follikulitis das große Problem dieser Erkrankung dar.

Die Applikation von antibiotikahaltigen Sprays auf die Schleimhäute der Nasenhöhle - hier wird das Reservoir für die auslösenden gramnegativen Keime vermutet - erwies sich als unbrauchbar, da die Keime auch im gesamten oberen Respirationstrakt siedeln (31). Auch die wiederholte Inokulation mit 10 Mill. Chloramphenicol-resistenten Staphylokokken vom Typ II nach Baird-Parker in die Nase, den Rachen und auf die Haut führte nicht zu einer dauerhaften Besiedelung durch diese Bakterien und konnte somit auch keinen Einfluß auf die gramnegative Bakterienflora nehmen (31). Peroral gegebene Antibiotika wie z.B. Tetrazykline, Ampicillin, Chloramphenicol und die lokalen Maßnahmen zur Beseitigung der gramnegativen Keime, brachten eine kurzfristige Besserung des Zustandes, bei Absetzen der Präparate rezidierten die Effloreszenzen jedoch in dem erstaunlich kurzen Zeitraum von 3-7 Tagen (31, 56, 83, 79, 84). Fulton empfahl daher eine langzeitige Antibiotika-Behandlung (31). Dies bestätigten Leyden et al. anhand von typischen Fallbeschreibungen:

"Ein 19 Jahre alter Mann wurde 6 Jahre lang wegen einer Acne vulgaris mit verschiedenen Antibiotika, Tetrazyklinen, Demeclocyclinen, Erythromycin, Penicillin, Clindamycin und Lincomycin behandelt. Er verwendete hexachlorophenhaltige Seifen bei der Gesichtswäsche. Die Einnahme von Erythromycin und Penicillin schien das Krankheitsbild zu verschlimmern. Eine bakteriologische Analyse der Nasenschleimhäute erbrachte folgendes Ergebnis:

12 % der Bakterien der linken Nasenhöhle waren laktosefermentierende gramnegative Keime, die gleichen Erreger machten 87 % der Besiedelung der rechten Nasenhöhle aus. Diese Keime waren Ampicillin-empfindlich. Der Patient erhielt daraufhin viermal täglich 250 mg Ampicillin. Innerhalb von 10 Tagen zeigte sich eine deutliche Besserung des Zustandes. Daraufhin wurde die Dosis auf 250 mg täglich erniedrigt. Diese Dosis und die lokale Applikation von gentamycinhaltiger Creme auf die Nasenschleimhaut hielten den Patienten rezidivfrei, bei Absetzen der Antibiotika indes rezidierten die Efflores-

zenzen innerhalb von 3-5 Tagen."

Unbehandelte Patienten wurden jahrelang durch das schubartige Auftreten von Pusteln belästigt. Keinen ihrer 50 Patienten konnten Leyden et al. durch hochdosierte Antibiotika-Gabe endgültig heilen (56). Auch Plewig und Braun-Falco konnten bei den vier, von ihnen beschriebenen Fällen keinen endgültigen Heilerfolg durch eine Antibiotika-Therapie erzielen (83). Gute Behandlungserfolge wurden dagegen mit Isotretinoin (13-Cis-Retinsäure) erzielt (76, 79).

2.4.1. Isotretinoin (13-Cis-Retinsäure)

13-Cis-Retinsäure (Ro 4-3780, Isotretinoin) ist ein Stereoisomer der Vitamin-A-Säure. Lange schon ist bekannt, daß Vitamin A (Retinol) generell hyperkeratotische Zustände bessert (11). Wegen seiner Toxizität waren der therapeutischen Anwendung von Vitamin A jedoch relativ enge Grenzen gesetzt (100).

Die Wirkungen und Nebenwirkungen des Vitamin A betreffen eine Reihe von Zielgeweben, neben der Haut und ihrer Anhangsgebilde sind dies auch die nicht keratinisierenden Epithelien des Auges und der Gonaden sowie das Epithel des Plexus chorioideus und schließlich das Leberparenchym und das Knochengewebe. Vitamin A ist bei entsprechender Dosis teratogen und embryotoxisch (40).

Die Entwicklung und klinische Erprobung synthetischer Vitamin A-Derivate vom Typ der Retinoide führte in den letzten Jahren zu der Erkenntnis, daß die Retinoide grundsätzlich die Wirkung des Vitamin A erhalten können, daß jedoch einige der unerwünschten Nebenwirkungen geringer ausgeprägt oder nur selten anzutreffen sind. In niedriger Dosierung ist die Retinoid-Wirkung hauptsächlich auf die keratinisierenden Epithelien beschränkt. Damit wird der sogenannte therapeutische Index nach Ballag im Vergleich zu Retinol wesentlich

verbessert. Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig und reversibel (12).

Seit den Siebziger Jahren wurden in der Dermatologie zunehmend klinische Erfahrungen mit lokal oder oral verabreichten Retinoiden gesammelt. Insbesondere drei synthetische Retinoide gewannen dabei an Bedeutung (88, 81, 35):

1. die lokal anwendbare Vitamin-A-Säure (all-trans-Retinsäure, Tretinoin)
2. das aromatische Retinoid (Ro-10-9359, Tigason) zur oralen Anwendung
3. 13-Cis-Retinsäure (Ro-4-3780, Isotretinoin) auch zur oralen Anwendung

Trotz unterschiedlicher chemischer Konfiguration zeigt das aromatische Retinoid ähnliche pharmakologische Wirkungen wie Vitamin A und Vitamin-A-Säure (35, 88).

Erstmals in der Literatur wurde die topisch anwendbare all-trans-Retinsäure von Stüttgen (104) und Beer (5) erwähnt, als wirksames Akne-Therapeutikum von Kligman et al. 1969 herausgestellt (49).

Wirkungen der 13-Cis-Retinsäure:

1. Hemmung der Talgproduktion. Diese Hemmung ist außerordentlich stark und beträgt ca. 80-90 %, vielleicht auch noch mehr. Die seborrhoischen Hautareale verlieren die übermäßige Hautfettigkeit. Dies wurde durch viele Studien zur Wirkung der 13-Cis-Retinsäure bei Aknepatienten bestätigt (47, 59, 86, 88, 103, 106, 107).

Landthaler et al. fanden nach 12-wöchiger Therapie von schweren Akneformen eine Reduktion der Talgdrüsengröße auf 10 % des Ausgangswertes (54). Daneben änderte sich das Verhältnis von differenzierenden Zellen zu nicht diffe-

renzierenden Zellen von 2:1 auf 1:7. Dieses geänderte Verhältnis weist möglicherweise auf eine Störung in der Differenzierung (Lipidproduktion) der Sebocyten. Der Markierungsindex ging während der Therapie mit 13-Cis-Retinsäure signifikant zurück (85). Auch Plewig konnte an den Ohrmuscheln syrischer Hamster eine deutliche Verkleinerung der Talgdrüsen unter dem Einfluß einer 13-Cis-Retinsäure-Behandlung nachweisen (85).

2. Anti-inflammatorische Wirkung. Diese kommt in dem Rückgang aller entzündlicher Effloreszenzen (Papeln, Pusteln, hämorrhagische Krusten, Knoten) innerhalb weniger Wochen zum Ausdruck (76, 79, 86, 87, 88, 106, 107). Diese Eigenschaft hat für die Akne-Therapie eine große Bedeutung.
3. Beeinflussung der Differenzierung keratinisierende Epithelien. Durch diese allen Analogen des Vitamin A eigene Wirkung werden Komedonen aus den Komedonenepithelien herausgestoßen. Dieses gelang bisher nur durch lokale Therapeutika (Schälmittel vom Typ Vitamin-A-Säure, Benzoylperoxid etc.) (86, 88).
4. Reduktion der Keimzahlen auf der Haut. 13-Cis-Retinsäure vermindert signifikant die Zahl der Propionibakterien und der aeroben Kokken, obwohl sie nicht antibakteriell wirkt (47, 59, 108).

Nebenwirkungen der 13-Cis-Retinsäure:

Die 13-Cis-Retinsäure scheint keine erheblichen Nebenwirkungen zu zeigen. Wie alle Vitamin-A-Derivate können jedoch folgende unerwünschte Begleiterscheinungen auftreten:

1. Dermatitis. Diese konzentriert sich besonders auf das Gesicht. Daneben kann es zu Trockenheit der Lippen- und Nasenschleimhäute sowie zu Lippenrhagaden kommen.

Durch pflegende Maßnahmen mit fettenden Cremes und Salben können diese Nebenwirkungen weitgehend vermieden werden. (86, 88, 107).

2. Beeinflussung des Fettstoffwechsels. Dies ist ein besonders charakteristischer Nebeneffekt der synthetischen Retinoide (44, 62, 81, 88). Katz et al. (44) beschrieben eine Erhöhung der Triglyzeride über den Normbereich bei 7 von 10 Patienten, die mit Isotretinoin behandelt worden waren. Bei exzessiven 13-Cis-Retinsäure-Dosen und unter Außerachtlassung der Risikofaktoren wurden Triglyzeridspiegel bis über 1000 mg % mit Auftreten von Hautxanthomen beobachtet (88). Bei einer Therapie von 0,2-0,5 mg/kg Körpergewicht jedoch wurde bei 18 Aknepatienten nur ein geringfügiger Anstieg von Cholesterin und Triglyzeriden beobachtet (86, 107). Plewig et al. (88) stellten aufgrund eigener Ergebnisse fest, daß der kritische Bereich für eine 13-Cis-Retinsäure-Therapie im Hinblick auf pathologische Cholesterin und Triglyzeridwerte jenseits einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht liege, vorausgesetzt allerdings, daß keine primären Fettstoffwechselstörungen vorlägen. Patienten mit einer diesbezüglich positiven Anamnese oder Familienanamnese sollten deshalb von einer 13-Cis-Retinsäure-Therapie ausgeschlossen bleiben. Hohe Blutfettwerte werden zusammen mit anderen Risikofaktoren wie Hochdruck, Diabetes mellitus, Rauchen und Adipositas für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung verantwortlich gemacht (103).
3. Teratogene und embryotoxische Wirkung. Diese Eigenschaften haben neben der 13-Cis-Retinsäure alle Verbindungen der Vitamin-A-Gruppe (25, 79, 86). Frauen im gebärfähigen Alter sollten sehr detailliert auf diese wichtigen Nebenwirkungen hingewiesen werden. Während und mindestens 12 Monate nach der Therapie ist eine sichere Kontrazeption unbedingtes Gebot.

4. Haarausfall. Dieser ist ein bekanntes Phänomen der oralen Vitamin-A-Behandlung (Palmitat oder Alkohol) und kann sogar zur totalen Alopezie führen, die allerdings reversibel ist. Heilgemeir et al. (35) fanden indes bei 55 wegen Akne oder Rosazea mit 13-Cis-Retinsäure behandelten Patienten (Tagesdosis 0,2-2,0 mg/kg Körpergewicht) keine Anzeichen eines krankhaft gesteigerten Effluviums. Die Anagenrate war nicht signifikant verändert und das Haarwachstum blieb unbeeinflusst.

3. ZUR WIRKUNG VON ANTIBIOTIKA AUF DIE FLORA DER MENSCHLICHEN HAUT

Die bakterielle Besiedlung der Haut, der Haar-Talgdrüsenfollikel und des oberen Respirationstrakts unterliegt ökologischen Gesetzen (66).

Die Intensität der Keimbesiedlung pro Flächeneinheit unterscheidet die verschiedenen Körperzonen voneinander.

Die häufigsten ubiquitären Bakterien der Haut sind die koagulenegativen Staphylokokken und die anaeroben Propionibakterien. Maibach und Hildick-Smith (63) konnten gramnegative Keime wie *Proteus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* und *Alkaligenes* nur selten auf der Haut nachweisen.

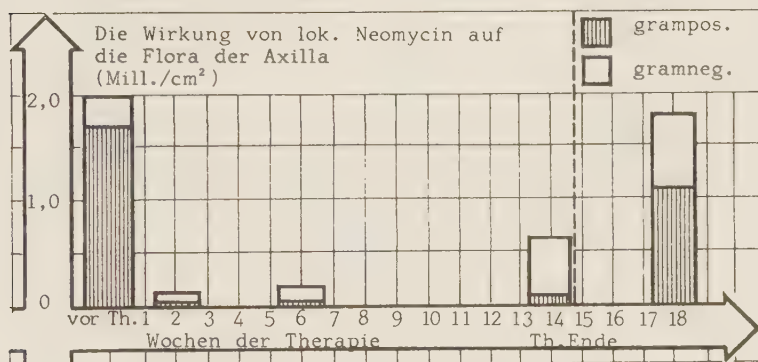
Art und Menge der Bakterienbesiedlung der Haut hängen von vielen Faktoren ab. Leyden et al. (57) wiesen eine Altersabhängigkeit nach. Die Menge der anaeroben "Diphtheroiden" = Propionibakterien und der aeroben Mikrokokken ist im Säuglingsalter höher als in der Kindheit. In der Pubertät nimmt die Zahl dieser Organismen zu und erreicht ein Maximum in den Zwanziger Jahren. Im hohen Alter sinkt die Zahl wieder ab. Diese Unterschiede scheinen von der im jeweiligen Alter differierenden Talgproduktion abhängig zu sein.

Blank und Dawes (10) sowie Hojyo-Tomoko et al. (39) wiesen eine direkte Abhängigkeit zwischen der Besiedlungsintensität gramnegativer Keime und dem Feuchtigkeitsgrad der Haut nach.

Über die Wirkung einer Antibiotika-Therapie auf die normale Hautflora wurde in der Literatur mehrfach berichtet. Alle Veröffentlichungen bestätigen die Tatsache, daß die Zahl der grampositiven Organismen abnimmt, während die Zahl der gramnegativen Keime wächst (60, 61, 68, 69, 98). Shehadeh und Kligman (98) untersuchten bei 50 Probanden die Wirkung

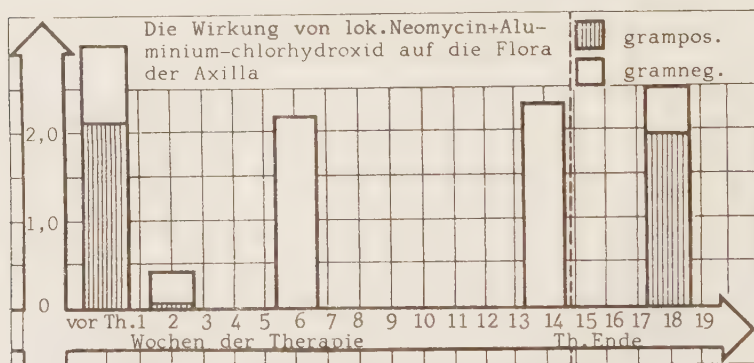
von Antibiotika auf die bakterielle Flora der Axilla und kamen zu folgenden Ergebnissen, die ich hier ausführlich darstellen möchte:

NORMALE FLORA DER AXILLA			
Klassifikation	Organismus	Vorkommen	
Resident-Flora	grampositiv	Koag.neg.Staphylokokken	49/50 98 %
		Diphtheroide	38/50 76 %
	gramnegativ	Aerobacter sp.	22/50 44 %
		Alkaligenes faecalis	16/50 32 %
	Transient-Flora		
grampositiv	Sarcina lutea	7/50 14 %	
	S. aureus	4/50 8 %	
	gramnegativ	Proteus vulgaris	5/50 10 %
	E. Coli	3/50 6 %	



DIE FLORA DER AXILLA NACH LOK.NEOMYCIN-THERAPIE			
Klassifikation	Organismus	Vorkommen	
Major	gramnegativ	Alkaligenes faecalis	18/20 90 %
		Proteus vulgaris	3/20 15 %
Minor	grampositiv	Koag.neg.Staphylokokken	9/20 45 %
		Diphtheroide	3/20 15 %
	gramnegativ	Aerobacter sp.	6/20 30 %

FLORA DER AXILLA NACH LOK.NEOMYCIN+ALUM.-CHLORHYDROXID			
Klassifikation	Organismus	Vorkommen	
Major gramnegativ	Alkaligenes faecalis	10/10	100 %
	Proteus vulgaris	7/10	70 %
Minor gramnegativ	Aerobacter sp.	5/10	50 %



Aus diesen Beobachtungen läßt sich folgender Schluß ziehen:

Die Anwesenheit selbst einer kleinen Zahl grampositiver Bakterien übt eine hemmende Wirkung auf das Wachstum gramnegativer Bakterien aus. Erst die Vernichtung der grampositiven Hautflora durch Antibiotika ermöglicht also das Überhandnehmen gramnegativer Erreger, wie es bei der Gramnegativen Follikulitis zu beobachten ist. (98)

Alle Graphiken nach Shehadeh und Kligmann (98)

4. IMMUNOLOGISCHE GRUNDLAGEN

4.1. Formen der spezifischen Immunantwort

Der menschliche Organismus besitzt eine Vielfalt von Möglichkeiten, auf eindringende Fremdstoffe zu reagieren, zum einen mit unspezifischen, angeborenen Abwehrmechanismen wie Entzündung und Phagozytose, zum anderen mit einer spezifischen Reaktion, die als Immunität im weitesten Sinne bezeichnet wird und von der Entwicklung einer Immunantwort auf das eindringende Agens abhängig ist.

Grundsätzlich kann die Immunantwort eine oder mehrere der folgenden Reaktionsformen annehmen (29):

1. Humorale Immunität, vermittelt durch B-Lymphozyten
2. Zelluläre (zellgebundene) Immunität, vermittelt durch T-Lymphozyten
3. Induktion eines immunologischen Gedächtnisses (Phänomen der Sekundärantwort) vermittelt durch B- und T-Lymphozyten
4. Immunologische Toleranz (Immuntoleranz)

Die humorale Immunität besteht in der Bildung spezifischer Antikörper (Immunglobuline), die von Plasmazellen, die sich ihrerseits aus B-Lymphozyten gebildet haben, produziert und sezerniert werden. Da diese Reaktion zeitlich vor der zweiten einsetzt, bezeichnet man sie auch als Frühreaktion oder Immunreaktion vom Soforttyp (29).

Bei der zellulären Immunität handelt es sich um komplexe biologische Phänomene, die an das Vorhandensein spezifisch reagibler, lymphoider Zellen (sensibilisierte T-Lymphozyten) ge-

knüpft sind. Zu dieser Form der Immunantwort, bei der spezifisch sensibilisierte Lymphozyten in der Lage sind, mit dem Antigen in Wechselwirkung zu treten, gehören neben der erworbenen Resistenz gegen Bakterien, Viren und Protozoen auch die Transplantationsimmunität vom Spättyp (29).

4.2. Aufbau der Immunglobuline

Immunglobuline sind Glykoproteine, die aufgrund ihrer elektrophoretischen Beweglichkeit zu den Gammaglobulinen gezählt werden. Nach ihren antigenen Eigenschaften unterteilt man sie in folgende fünf Hauptgruppen:

IgG, IgA, IgM, IgD, IgE

Diese setzen sich in der Regel aus einer, bei Makromolekülen (IgM) aus mehreren Grundeinheiten zusammen. Eine Grundeinheit besteht aus vier Polypeptidketten und zwar aus zwei leichten L-Ketten (light chains) mit je 220 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 2300 sowie aus zwei schweren H-Ketten (heavy chains) mit je 450 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 55000. Über Disulfidbrücken sind die L- und H-Ketten miteinander verbunden und jeweils aus einem konstanten und variablen Teil zusammengesetzt. Die Antikörperspezifität beruht offenbar auf der unterschiedlichen Aminosäuresequenz im variablen Bereich der schweren und leichten Polypeptidketten (Antigenbindungsstellen) (13, 29). Antikörper der einzelnen Immunglobulin-Klassen besitzen - abgesehen von ihrer grundsätzlichen und gemeinsamen Aufgabe, mit Antigenen spezifisch zu reagieren - unterschiedliche biologische Eigenschaften und Funktionen (13, 29, 82):

Typ IgG: stärkste Antikörperfraktion, die als einzige die Plazentaschranke passiert, spielt eine wichtige Rolle bei der Abwehr verschiedener bakterieller Toxine

Typ IgA: dominierende Antikörperfraktion in Sekreten (Tränenflüssigkeit, Speichel, Bronchialsekret, Darmsekret), bildet möglicherweise eine immunologische Schutzschicht über Schleimhäuten

Typ IgM: fast nur im Blutplasma enthalten, wirksam als Agglutinator für partikuläre Antigene wie Bakterien, Zellen

Typ IgE: liegt normalerweise in sehr geringer Konzentration im Serum vor, Antikörper vom Reagin-Typ, die von Allergikern gegen verschiedene Antigene (Gräserpollen, Pilze, Mehlstaub, Medikamente ...) gebildet werden, Reagine haften unspezifisch an den Mastzellen von Haut und Schleimhäuten (Hautsensibilisierung), hier findet dann bei Antigenkontakt eine lokale Antigen-Antikörperreaktion mit entzündlichen Begleiterscheinungen statt.

4.3. Das Komplementsystem

Das Komplementsystem des Menschen besteht aus einer Reihe von Protein-Komponenten, die kaskadenartig nacheinander aktiviert werden. Die Auslösung dieser Kaskade kann entweder durch gebundene Antikörper, vorwiegend IgM und IgG (klassische Komplementaktivierung) oder über einen sogenannten Nebenschluß (alternative pathway oder Properdinaktivierung) unter anderem durch verschiedene Lipoproteine erfolgen (18, 51). Das Komplementsystem hat nicht nur eine zytologische Funktion, es ist auch bei verschiedenen anderen Abwehrvorgängen wie Immunadhärenz, Phagozytose, Chemotaxis ganz wesentlich beteiligt (18, 51, 101).

4.4 Das Alpha-1-Antitrypsin

Alpha-1-Antitrypsin ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 54000 Dalton. Es wird im rauhen, endoplasmatischen Retikulum der Leber gebildet. Im Serum stellt es die Hauptfraktion der Alpha-1-Globuline dar. Seine physiologische Bedeutung liegt darin, daß es zahlreiche proteolytische Enzyme im Serum und Gewebe zu neutralisieren vermag, unter anderem Trypsin, Chymotrypsin, Hautkollagenase, neutrale Proteasen der Leukozyten und Pankreaselastase. Kodominante Allele eines Genlokus (Pi) kontrollieren die Qualität und Sekrumkonzentration von Alpha-1-Antitrypsin (24).

Bei dermatologischen Krankheitsbildern wiesen einzelne Beobachtungen sowie auch Untersuchungsreihen auf einen bestehenden Alpha-1-Antitrypsinmangel und dessen eventuelle pathogenetische Bedeutung hin (4, 24).

5. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

5.1. Patientengut

Von den in den Jahren 1980/81 an der Dermatologischen Klinik der Universität München wegen einer Gramnegativen Follikulitis mit 13-Cis-Retinsäure behandelten Patienten konnten 21 für eine Nachuntersuchung im Winter 1983/84 gewonnen werden.

Diese Gruppe zeigt die für das Krankheitsbild charakteristische Alters- und Geschlechtsverteilung (vgl. 2.1.). Die 19 männlichen und 2 weiblichen Patienten waren zwischen 20 und 48 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag bei 29,6 Jahren.

5.2. Methodik

Um den langfristigen Erfolg einer Behandlung der Gramnegativen Follikulitis mit 13-Cis-Retinsäure und die Koinzidenz dieser Erkrankung mit Störungen des Immunsystems zu überprüfen, wurden folgende Untersuchungen vorgenommen.

5.2.1. Klinische Nachuntersuchung

In der Anamnese wurde zunächst der Krankheitsbeginn, eine eventuelle Therapie mit Antibiotika und der Verlauf bis zum Beginn der 13-Cis-Retinsäurebehandlung ermittelt. Dann wurde nach früheren Erkrankungen, insbesondere Angina Tonsillaris gefragt. In der Familienanamnese wurde Akne-Fällen in der näheren Verwandtschaft besonders Augenmerk gewidmet. Danach wurde der klinische Befund erhoben. Dieser umfaßte Art, Zahl und Lokalisation (Gesichtshaut, Kopfhaut, Brust, Rücken) der follikulär gebundenen entzündlichen Effloreszenzen.

Die hierbei gewonnenen Daten wurden mit den vor Beginn und

am Ende der 13-Cis-Retinsäure-Behandlung ermittelten Befunden verglichen.

Der Krankheitsverlauf vom Therapieende bis zum Tag der Nachuntersuchung (ca. 2 Jahre) wurde durch Befragung der Patienten ermittelt. Dabei wurde vor allem auf folgende Fragen eingegangen:

- Wie lange hielt der therapeutische Erfolg der 13-Cis-Retinsäure an?
- Wann und in welchem Umfang traten Rezidive auf?
- War der Patient zwischenzeitlich therapiebedürftig?
- Welche Medikamente wurden eingesetzt?

5.2.2. Bakteriologische Untersuchungen

Die langfristige Erfolgskontrolle einer 13-Cis-Retinsäure-Behandlung wurde durch bakteriologische Untersuchungen ergänzt.

Von Nasenschleimhaut, Kinnhaut, Stirnhaut, Achselhöhle und aus eventuell vorhandenen Pusteln wurden Abstriche wie folgt gewonnen:

Von der zu untersuchenden Hautstelle wurde mit einem sterilen Wattebausch ein Abstrich gemacht. Im Falle einer Pustel wurde die Hautstelle erst mit 70 %igem Alkohol desinfiziert, mit einer sterilen Kanüle die Pustel geöffnet und Material ausgedrückt. Das Material wurde wie oben mit einem sterilen Wattebausch entnommen.

Das Beimpfen erfolgte in ein flüssiges Medium (Traubenzucker-Bouillon der Firma Merck) und auf ein festes Medium,

ein Frischblutagar (Nähragar der Firma BAG + Hammelblut 5 %). Als drittes Medium wurde ein Endoagar (Firma BAG - Lich), ein Selektivnährboden für gramnegative Keime beimpft.

Diese drei Medien wurden dann bei 37° 24 Stunden bebrütet. Nach 24 Stunden wurde

1. von der Traubenzuckerboullion eine kleine Menge auf eine Blutplatte ausgestrichen und wieder 24 Stunden bei 37° bebrütet,
2. eine Resistenzbestimmung vorgenommen,
3. bei Staphylokokken (*S. aureus*) ein Koagulasetest durchgeführt.

Nach der zweiten 24-stündigen Bebrütungsphase wurde eine Einzelkolonie von der Blutplatte entnommen, auf einen Objektträger aufgetragen und nach Gram gefärbt. Anschließend wurde das Präparat mikroskopiert und die Morphe und das Gram-Verhalten festgestellt.

Danach wurde von der Blutplatte eine weitere Einzelkolonie entnommen und diese nach dem System API 10 S biochemisch differenziert.

Anschließend wurden die nach dem API 10 S System gewonnenen Ergebnisse mit der makroskopischen und mikroskopischen Beurteilung verglichen.

In der Auswertung wurden nur die pathologischen Keime berücksichtigt. Die zur normalen Hautflora gehörenden Keime, wie Koagulase negative Staphylokokken oder Propionibakterien *acnes* blieben unberücksichtigt.

5.2.3. Immunologische Untersuchungen

Zur Abklärung eventueller Zusammenhänge zwischen Gramnegativer Follikulitis und Störungen des Immunsystems wurde bei den Patienten, die vor der 13-Cis-Retinsäure-Therapie abweichende Immunwerte aufwiesen, Kontrollbestimmungen dieser Parameter durchgeführt und mit den alten Ergebnissen verglichen.

5.2.3.1. Quantitative Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgA, IgM und der Komplementbestandteile C3, C4

Das Blut wurde allen Patienten durch eine Punktion der Kubitalvene entnommen und bei 2500 U/Min. über 2mal 5 Minuten zentrifugiert. Das abgetrennte Serum wurde innerhalb von 3 Stunden verarbeitet. Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline und Komplemente erfolgte dann mit Partigen-Agar-Platten nach dem Prinzip der radialen Immundiffusion von Mancini (65).

Bei den Agar-Platten handelt es sich um kleine, je nach Immunglobulinart, unterschiedlich angefärbte Plastikschalen, die mit einer gleichmäßig dicken, das homologe Antiserum enthaltenden Agar-Gelschicht bedeckt sind. In diese Schicht sind 12 zylinderförmige Löcher für die Aufnahme des zu untersuchenden Serums gestanzt.

Da die spezifische Proteinantigenität die Grundlage der quantitativen Bestimmung darstellt, diffundieren die im zu untersuchenden Serum enthaltenen Antigene mit von Molekülgröße und Reaktionstemperatur abhängiger, unterschiedlicher Geschwindigkeit in der Agar und bilden dort mit den Antikörpern meßbare Präzipitationshöfe. Da zwischen Kreisfläche und Antigen-Konzentration eine direkte Proportionalität besteht, ist es möglich, den unbekannten Proteingehalt eines Serums

durch Vergleich mit den Größen spezifischer Präzipitationshöfe von Testseren mit bekannter Proteinkonzentration zu bestimmen.

Als Normbereiche wurden die folgenden Werte zugrunde gelegt:

IgG	:	800-1800	mg/100 ml
IgA	:	90-450	mg/100 ml
IgM	:	60-250	mg/100 ml (männl.)
		70-280	mg/100 ml (weibl.)
C3	:	50-120	mg/100 ml
C4	:	20-50	mg/100 ml

5.2.3.2. Bestimmung der hämolytischen Aktivität des Gesamtkomplements im Blutserum

Die Bestimmung erfolgte nach einer modifizierten CH-50-Methode in Anlehnung an die Arbeitsvorschriften von Kabat und Mayer (42) sowie der Behring-Werke in Marbach (111).

Dabei wurde die Serumverdünnung ermittelt, die in einem standardisierten System 50 % der sensibilisierten Hammelerythrozyten zu hämolysieren vermag. Abhängig von der Höhe der Komplementaktivität tritt eine mehr oder weniger starke Hämolyse auf, d.h. es wird mehr oder weniger viel Hämoglobin freigesetzt.

Eine objektive Bestimmung dieser freigesetzten Hämoglobinmenge geschieht durch photometrische Messung des Überstandes, da dieser bei entsprechender Wellenlänge eine Änderung der Extinktion zur Folge hat. Die graphische Berechnung des CH-50-Titers ausgehend von den Extinktionswerten wird anhand der logarithmisch umgewandelten von Krogh'schen Gleichung durchgeführt, da hierbei die Beziehung, Komplementmenge und Hämolysegrad linear verlaufen (42).

Als Normwert wurden 45-60 CH 100 E/ml zugrunde gelegt.

5.2.3.3. Bestimmung des Immunglobulins IgE

Bei der nur in sehr geringer Konzentration im Serum nachweisbaren Ig-Klasse IgE müssen Radioimmunassay-Techniken eingesetzt werden. So ist zum Nachweis der in der Allergologie wichtigen IgE-Antikörper der Radio-Allergo-Sorbens-Test (RAST) die Methode der Wahl (18, 51).

Der Normwert liegt unter 100 U/ml.

5.2.3.4. Bestimmung des Alpha-1-Antitrypsins

Auch die quantitative Bestimmung des Alpha-1-Antitrypsins erfolgte nach der oben beschriebenen Methode der radialen Immundiffusion von Mancini (65).

Die Normwerte liegen zwischen 190-350 mg/100 ml.

5.2.3.5. Intrakutantest mit Recall-Antigenen

Als in vivo-Untersuchung der zellulären Immunität wurde bei den Patienten ein Intrakutantest mit Recall-Antigenen durchgeführt. Zur Anwendung kamen folgende standardisierte Testsubstanzen:

Tuberkulin 1	(1:10000)	(Fa. Hoechst)
Tuberkulin 10	(1:1000)	(Fa. Hoechst)
Trichophytin		(Fa. Hoechst)
Candidin		(Fa. Hoechst)
Tetanol	(1:100)	(Fa. Hoechst)
Diphtherie - Toxoid	(1:100)	(Fa. Bencard)
Mumps AG	(1:100)	(Fa. Bencard)
Varidase	(1:10)	(Fa. Bencard)

- F1 Streptokokkengruppe (Fa. Bencard)
F2 gemischte Gruppe (Fa. Bencard)
(*Neisseria catarrhalis*,
Hämophilus influenzae,
Staphylococcus aureus,
Klebsiella pneumoniae)
F4 *Streptococcus viridans* (Fa. Bencard)

Für die Intrakutanprobe wurden an der Vorderseite des Unterarms 0,05 ml der jeweiligen Lösung streng intrakutan injiziert und nach 20 Minuten sowie nach 48 Stunden abgelesen.

Als Kontrolle wurde eine 0,9 %ige NaCl-Lösung injiziert. Die Reaktionen auf die Testantigene wiesen nach Häufigkeit, Dauer und Intensität deutliche Unterschiede auf. Es waren zwischen Null und 11 Reaktionen möglich, die zu den Ablesezeitpunkten nachweisbar waren.

Die Intensität der Reaktion in Form von Erythem und Quaddel reicht von fraglich positiv + bis stark positiv +++. Um über die dem Patienten eigene Reaktionsbereitschaft besser Aufschluß geben zu können, wurde die Summe aus den positiven Reaktionen nach 20 Minuten als Sofortreaktivitätszahl (SoR) und die Summe aus den positiven Reaktionen nach 48 Stunden als Spätreaktivitätszahl (SpR) genommen, wobei einfach positive Reaktionen + einfach und dreifach positive Reaktionen +++ dreifach gezählt wurden. Diese Daten wurden mit den Ergebnissen des vor der 13-Cis-Retinsäure-Therapie durchgeführten Intrakutantests verglichen (30).

Nach Frenzel (30) können "irreguläre" Sofortreaktionen als "Marker" für eine besondere Immunitätslage mit möglicherweise gestörten Regulationsmechanismen gewertet werden. Gleiches gilt für eine fehlende oder geschwächte Spätreaktion (Reaktion auf nur ein Antigen).

5.2.3.6. Bestimmung der T- und B-Lymphozyten

Die Lymphozyten stellen keine einheitliche Zellpopulation dar. Sie bestehen vielmehr aus einer Reihe verschiedener, morphologisch teilweise unterscheidbarer Subpopulationen. Die zwei wichtigsten und am besten erforschten dieser Lymphozyten-Subpopulationen sind die sogenannten B (Bursa-abhängigen)- und T (Thymus-abhängigen)-Lymphozyten.

Die B-Lymphozyten sind die Vorstufen der Plasmazellen. Beide synthetisieren Immunglobuline (Ig) und besitzen auf Ihrer Oberfläche leicht nachzuweisende Membran-Immunglobuline. Damit unterscheiden sie sich immunologisch ganz wesentlich von anderen, morphologisch fast identischen Lymphozyten-Subpopulationen. Zu einer regelrechten Sekretion von Ig-Molekülen sind die B-Zellen im Unterschied zu Plasmazellen nicht fähig. Die im Plasma nachweisbaren Ig stammen also von den Plasmazellen.

Die T-Lymphozyten sind die Hauptträger der zellvermittelten Immunität und sind von großer Bedeutung für die Regulation dieser Immunantwort.

Zum Zeitpunkt t_1 (vor Therapie) erfolgte der Nachweis Membran-Ig-positiver B-Lymphozyten unter Verwendung der direkten Immunfluoreszenz-Methode mit spezifischen Antikörpern. Wird der Test bei Raumtemperaturen durchgeführt, ist ein spezifisches Immunfluoreszenzmuster in Form von kleinen Punkten im Bereich der Zelloberfläche bzw. in Form eines "capping" zu sehen, einer Konzentration der Immunfluoreszenz auf einen Zellpol. Fc-Rezeptor-positive, nicht-B-Lymphozyten mit Rezeptor gebundenen Antikörper-Molekülen können jedoch ebenfalls eine positive Fluoreszenzreaktion zeigen und so zu einem falsch positiven Ergebnis beitragen. Eine Spezifizierung der Methode ist dadurch gegeben, daß isolierte Lymphozyten vor der Immunfluoreszenz-Analyse über Nacht inkubiert werden, um passiv absorbierte Immunglobuline von der Oberfläche Fc-Rezeptor-positiver nicht-B-Lymphozyten abzusondern.

Die meisten Untersuchungen stimmen darin überein, daß IgM und IgG die prädominierenden Oberflächen-Immunglobuline der peripheren B-Lymphozyten beim Menschen sind. Der mit dieser Methode bestimmte Anteil Immunglobulin positiver Lymphozyten im peripheren Blut von Normalpersonen beträgt etwa 5 - 15 % (43, 51, 102).

Als weiteren Marker tragen die B-Lymphozyten an ihrer Oberfläche Rezeptoren für die dritte Komponente des Komplementsystems (C3). Diese können in der Zellsuspension durch Rosettenbildung nach Inkubation mit Erythrozyten-Antikörper-(IgM)-Komplement-Komplexen als sog. EAC-Rosetten nachgewiesen werden.

Rinder-Erythrozyten werden in Anwesenheit in Komplement mit IgM-Antikörpern gegen die roten Blutkörperchen überzogen. Das Komplement enthält kein C5, um eine Lysis der Erythrozyten zu vermeiden. Werden diese EAC-Komplexe nun mit separierten Lymphozyten inkubiert, bilden sich Rosetten, die als positiv bewertet werden, wenn die Lymphozyten von drei oder mehr EAC-Zellen umgeben sind.

Der durchschnittliche Prozentsatz an EAC-Rosetten bildenden Zellen wird von den verschiedenen Laboratorien mit 15,4% angegeben, bei einem Schwankungsbereich von 10-19 %. Dieser Test besitzt den Vorteil, daß auf ein spezielles Fluoreszenz-Mikroskop verzichtet werden kann (102).

Der Nachweis von T-Lymphozyten erfolgt nach dem Spontanrosetten-Test. Er beruht auf der Beobachtung, daß unbehandelte Schaf-Erythrozyten unter bestimmten Testbedingungen sich selektiv an T-Zellen, nicht aber an anderen Lymphozyten-Populationen anlagern. Durch die Auszählung der Lymphozyten, die von wenigstens drei Schaf-Erythrozyten umgeben sind, kann der T-Zellanteil ermittelt werden. Er beträgt im peripheren Blut von Normalpersonen 60 - 80 % (7, 43, 50, 51, 102).

Neben dieser Nachweismethode von T-Lymphozyten mit Hilfe von Schaf-Erythrozyten besteht die Möglichkeit, durch spezifische T-Antiseren die Zahl von Thymozyten und T-Zellen im Blut und in Gewebsinfiltraten zu quantifizieren (43). Die mit Flouorchromen markierten Antiseren bringen die T-Zellen mit der direkten bzw. indirekten Immunfluoreszenz zur Darstellung. Gegenüber den T-Lymphozyten zytotoxisch wirkenden Seren werden im Zytotoxizitätstest eingesetzt, um die T-Zellpopulation eliminieren bzw. ihre Lyse semiquantitativ zu messen. Im allgemeinen entsprechen die mit Antiseren bestimmten prozentualen und absoluten Zahlen an T-Zellen denen, die mit dem E-Rosettentest ermittelt wurden (50, 102).

Von den sonst noch bestimmbareren Oberflächenmarkern seien besonders die Rezeptoren für den Fc-Teil des IgM- bzw. IgG-Antikörper-Moleküls auf der Zellmembran der T-Lymphozyten erwähnt. Moretta und Mitarbeiter (72) haben postuliert, daß sogenannte T_M -Zellen distinkte T-Zell-Subpopulationen darstellen und das T_M Helferfunktionen und T_G Supressorfunktionen nach Kontakt mit Immunkomplexen ausüben.

Bei der Nachuntersuchung t_3 (nach Therapie) wurden die T- und B-Lymphozyten mit Hilfe monoklonaler Antikörper der Ortho Pharmaceutical Corporation (Ortho-mune) bestimmt (110).

Dieses Verfahren bringt gegenüber den herkömmlichen exaktere Ergebnisse und bietet eine bessere Anwendbarkeit in der Forschung, weil die unterschiedlichen monoklonalen Antikörper gegen eine Antigen-Determinante gerichtet werden, die für jede Subpopulation der T-Lymphozyten eindeutig ist. Während es sich bei in konventioneller Weise gewonnenen um jeweils individuelle nicht standardisierte, polyklonale Gemische von Antikörpern gegen eine Vielzahl von Antigen-Determinanten handelt, sind die monoklonalen Antikörper homogen hinsichtlich Ig-Klasse, Idiotyp, Spezifität, Affinität und sind, solange der isolierte Hybridzell-Klon lebt in beliebigeren Mengen gewinnbar (75).

Ortho-mune liefert ein hochspezifisches Feld von monoklonalen Antikörpern. Mit Hilfe von OKT 3, OKT 4, OKT 8, OKT 9, OKT 10 und OKT 11 läßt sich der T-Lymphozyten-Reifeprozess (auf Grund ihres Phänotyps) feststellen und T-Lymphozyten-Subpopulationen identifizieren und isolieren. OKM 1 dient zur Bestimmung der Monozyten und Nullzellen, OKIa 1 zur Identifizierung der B-Lymphozyten, aktivierten T-Lymphozyten und einiger Monozyten.

Die Anwendung dieser Reagenzien beruht auf der Fähigkeit eines monoklonalen Antikörpers, sich auf der Zelloberfläche zu binden und dadurch eine eindeutige Antigen-Determinante darzustellen. Diese mit monoklonalen Antikörpern beschichteten Zellen können sichtbar gemacht werden, indem man sie mit Anti-Maus-Immunglobulin einfärbt.

Zur Gewinnung von monoklonalen Antikörpern werden 10^7 Hybridzellen in CAF/J-Mäuse injiziert, denen 7 Tage zuvor Pristan gespritzt worden war. Innerhalb einiger Wochen kann den Mäusen eine große Menge aszitischer Flüssigkeit entzogen werden, die monoklonale Antikörper enthält. Aus dieser werden die Hybrid-Zellen durch Zentrifugieren bei 300 g entfernt. Eine weitere Reinigung der Flüssigkeit wird durch nochmaliges Zentrifugieren bei 12.000 g erreicht. Das Material wird dann im tiefgefrorenen Zustand (-20°C) gelagert. Die monoklonalen Antikörper werden durch Gel-Chromatographie Sephacryl S 200 von der aszitischen Flüssigkeit getrennt (ausgenommen OKIa 1, das als lyophilisierte aszitische Flüssigkeit geliefert wird).

Aus dem weiten Spektrum der Ortho-mune Reagenzien wurden im Rahmen dieser Arbeit vor allem folgende Antikörper zur Bestimmung der T- und B-Lymphozyten herangezogen:

OKT 3 reagiert mit mehr als 95 % der peripheren T-Lymphozyten, 20 % der Thymozyten, 30 % der Splenozyten und eignet sich damit zur Bestimmung der gesamten T-Lymphozyten.

Der Normwert beträgt nach Reinherz et al. (92, 93):

$$\begin{array}{rcl} 67 & \pm & 3 \% \\ 67 & \pm & 10 \% \end{array}$$

OKT 4 reagiert mit 65 % der peripheren T-Lymphozyten, 75 % der Thymozyten, 15 % der Splenozyten und dient zur Bestimmung der Helfer-T-Zellen.

Der Normwert beträgt nach Reinherz et al. (92, 93):

$$\begin{array}{rcl} 44 & \pm & 8 \% \\ 41 & \pm & 2 \% \end{array}$$

OKT 8 reagiert mit 35 % der peripheren T-Lymphozyten, 80 % der Thymozyten und 15 % der Splenozyten und dient zur Bestimmung der Suppressor-T-Zellen.

Der Normwert beträgt nach Reinherz et al. (92, 93):

$$\begin{array}{rcl} 20 & \pm & 1 \% \\ 18 & \pm & 6 \% \end{array}$$

Ly 2 reagiert mit ca. 100 % der B-Lymphozyten.

Der Normwert beträgt 10 - 20 %.

Das Verhältnis OKT 4/OKT 8 beträgt nach Reinherz et al. (92, 93)

$$1,9 \pm 0,2$$

6. ERGEBNISSE

6.1. Klinische, bakteriologische und immunologische Verlaufsbeobachtung bei den einzelnen Patienten

1. A.B., 24 Jahre, männlich

Anamnese: Der Patient leidet seit Mai 1981 unter Pustelbildung im Bereich von Kopfhaut und Bart. Unbehaarte Hautpartien waren nicht befallen. Auf eine antibiotische Behandlung mit Klinomycin sprach der Patient zunächst gut an, nach Absetzen des Präparats traten jedoch rasch Rezidive auf.

Starke Seborrhoe der Kopfhaut

Familienanamnese unauffällig

Diagnose: Follikulitis des Kapillitiums

13-Cis-Retinsäure-Therapie:

31.08.81-09.12.81 (13 Wochen) 1,0 mg/kg Körperg. x Tag

09.12.81-07.01.82 (4 Wochen) 0,5 mg/kg Körperg. x Tag

Die Therapie sprach gut an und führte am Ende zum vollständigen Verschwinden der Effloreszenzen.

Zwischenverlauf: Sechs Wochen nach Therapieende traten erneut Pusteln an der Kopfhaut auf. Daraufhin wurde vom Hausarzt eine erneute Klinomycin-Behandlung von 50 mg/Tag durchgeführt, die jedoch stets nur eine kurzzeitige Besserung des Leidens brachte.

Nachuntersuchungsbefund: Der Patient wurde vom November 1983 bis zum Untersuchungstag (Januar 84) erneut mit 0,5 mg/kg Körperg. x Tag 13-Cis-Retinsäure behandelt. Der Nachuntersuchungsbefund war infolgedessen unauffällig. Die Kopfhaut wies weder Effloreszenzen noch Seborrhoe auf.

Patient: A.B./1

Alter: 24 J.

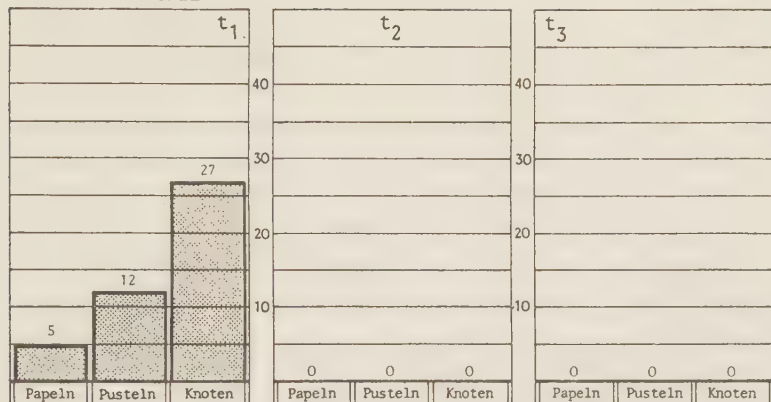
Geschlecht: männl.

t₁ vor Therapie (Aug.81)

t₂ nach Therapie (Jan.82)

t₃ Nachuntersuchung (Jan.84)

KLINISCHE BEFUNDE



BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

t ₁	Keimart	Ort
	Klebsiella sp.	Kapillitium

t ₃	Keimart	Ort
	<i>S. aureus</i>	Nasenschleimhaut
	"	Kinnhaut
	"	Stirnhaut
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Axilla
	"	Pusteln

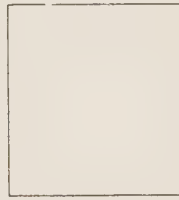
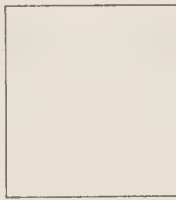
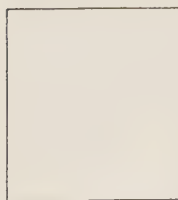
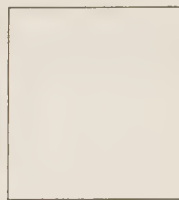
IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN



Normbereiche:

Intrakutantest	t_1	t_3
Sofortreaktivitätszahl	0	0
Spätreaktivitätszahl	2	3

IgM		mg/100ml
S3	S7	
t_1	t_3	



T- und B-Lymphozyten

Rosettenbildung E _{AET} -Ros.	Immunfluoreszenz Ig polyval	Zytotoxizitätstest T-Antigen
39	13	40

OKT 3	OKT 4	OKT 8	$\frac{\text{OKT 4}}{\text{OKT 8}}$	LY 2
60	30	32	0,94	14

2. M.B., 23 Jahre, männlich

Anamnese: Seit dem 14. Lebensjahr leidet der Patient an Akne, die sich primär im Gesicht, in geringerem Umfang auch im Brustbereich manifestiert. Eine antibiotische Behandlung mit Tetrazyklinen erbrachte eine kurzzeitige Besserung, das Absetzen des Präparats führte indes zu einem raschen Wiederaufflammen der Effloreszenzen.

Seborrhoe der Gesichts- und Kopfhaut

Häufige Tonsillitiden mit anschließender Tonsillektomie

Familienanamnese: Vater und Großvater litten an Akne

Diagnose: Periorale Gramnegative Follikulitis

13-Cis-Retinsäure-Therapie:

01.04.80-01.09.80 (21 Wochen) 0,5 mg/kg Körperg. x Tag

Am Ende der Therapie war der Patient erscheinungsfrei. Nach einem halben Jahr traten im Gesicht erneut Pusteln und Papeln auf.

26.08.81-23.11.81 (13 Wochen) 1,0 mg/kg Körperg. x Tag

Die zweite Behandlungsphase führte zu einem nahezu vollständigen Verschwinden der Effloreszenzen.

Zwischenverlauf: Ein halbes Jahr nach Therapieende traten erneut Pusteln, Papeln und Knötchen im Gesicht und am Rücken auf.

Nachuntersuchungsbefund (Januar 84): Seborrhoe der Gesichts- und Kopfhaut, geringer Befall des Gesichts und mäßiger Befall an Hals und Rücken mit Effloreszenzen unterschiedlicher Art, vor allem Knoten und Pusteln.

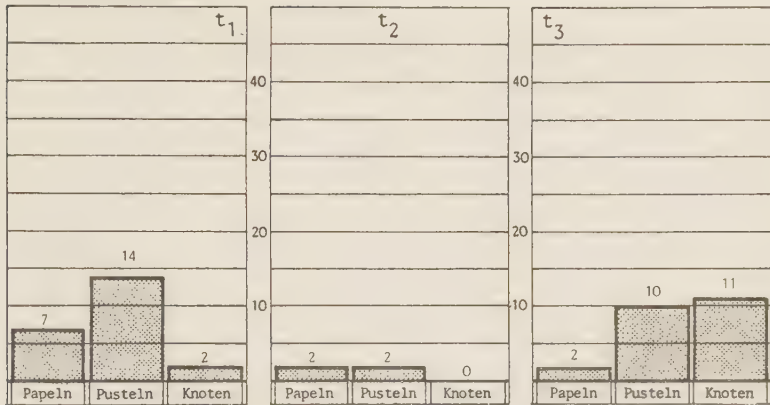
Geschlecht: männl.

t₁ vor Therapie (Mär.80)

t₂ nach Therapie (Sep.80)

t₃ Nachuntersuchung (Jan.84)

KLINISCHE BEFUNDE



BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

t ₁	Keimart	Ort
1	<i>S. aureus</i>	Nasenschleimhaut
	<i>E. coli</i>	Kinnpustel

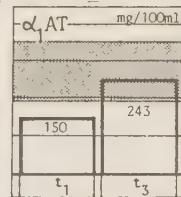
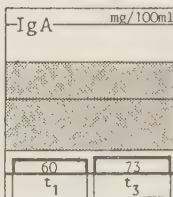
t ₃	Keimart	Ort
	Klebstella sp.	Nasenschleimhaut
	-	Kinnhaut
	-	Stirnhaut
	-	Axilla
	-	Pusteln

IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN



Normbereiche:

Intrakutantest	t_1	t_3
Sofortreaktivitätszahl	2	2
Spätreaktivitätszahl	3	1



Gesamtkompl.	
26 CH. 100E/ml	40
t_1	t_3

T- und B-Lymphozyten

t }

3

Rosettenbildung E _{AFT} -Ros.	Immunfluoreszenz Ig polyval	Zytotoxizitätstest T-Antigen
Keine verwertbaren Befunde		

OKT 3	OKT 4	OKT 8	$\frac{\text{OKT 4}}{\text{OKT 8}}$	LY 2
42	42	10	4,20	16

3. P.B., 22 Jahre, männlich

Anamnese: Seit dem 14. Lebensjahr leidet der Patient an Akne im Gesicht, auf Rücken und Brust. Eine antibiotische Behandlung mit Macocyn führte zur Zunahme der entzündlichen Effloreszenzen begleitet von Erbrechen und Durchfällen.
Seborrhoe der Gesichts- und Kopfhaut
häufige Tonsillitiden
Familienanamnese unauffällig

Diagnose: Gramnegative Follikulitis

13-Cis-Retinsäure-Therapie:

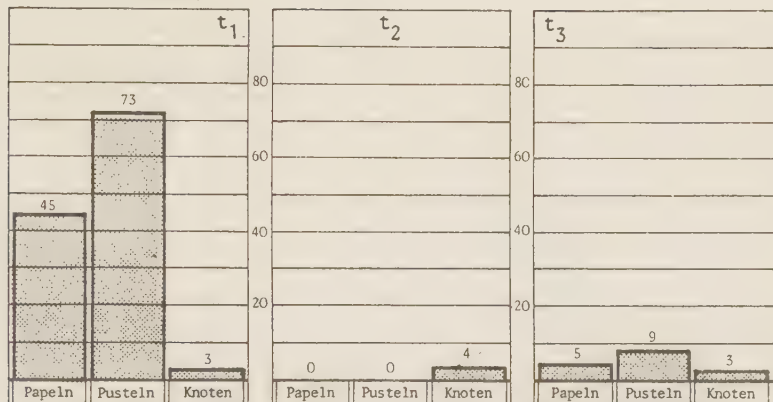
04.07.80-29.10.80 (16 Wochen) 1,0 mg/kg Körperg. x Tag

Die Therapie sprach gut an und führte zum vollständigen Verschwinden der Effloreszenzen.

Zwischenverlauf: Ein Jahr nach Therapieende bildeten sich tiefe, schmerzhaftige Knoten im Nackenbereich, die den Patienten zu einer erneuten Antibiotika-Behandlung mit Klinomycin veranlaßten.

Nachuntersuchungsbefund (Nov.83): Zwei Wochen vor dem Zeitpunkt der Nachuntersuchung hatte der Patient die Antibiotikabehandlung abgesetzt. Das erneute Auftreten im Nacken, veranlaßte uns zu einer Wiederholung der Isotretinoin-Therapie mit einer Dosis von 0,5 mg/kg Körperg. x Tag.

Geschlecht: männl.

t₃ Nachuntersuchung (Nov.83)

t ₁	Keimart	Ort
	E. coli	Axilla
	Enterobacter sp.	Gesichtshaut
	Klebsiella sp.	Kinnhaut

t ₃	Keimart	Ort
	<i>E. coli</i>	Axilla
	Enterokokken	"
	<i>Klebs. pn. var ocytoca</i>	Kinn u. Nasenrück.
	<i>Enterobacter sp.</i>	Nacken-Pustel
	<i>S. aureus</i>	"



Intrakutantest	t_1	t_3
Sofortreaktivitätszahl	0	0
Spätreaktivitätszahl	4	2

[illegible]

C_3 mg/100ml	
125	121
t_1	t_3

Gesamtkompl.	
36	40
CH. 100E/ml	
t_1	t_3

Rosettenbildung E _{AFT} -Ros.	Immunfluoreszenz Ig polyval	Zytotoxizitätstest T-Antigen
38	8,5	45

OKT 3	OKT 4	OKT 8	<u>OKT 4</u> OKT 8	LY 2
52	28	18	1,56	28

4. M.E., 26 Jahre, männlich

Anamnese: Seit der Pubertät leidet der Patient an Akne, die sich in wechselnder Intensität im Gesicht, am Hals, Rücken, Brust und Kapillitium manifestierte. Eine antibiotische Therapie mit Penicillin- und Tetrazyklin-Präparaten blieb ohne Erfolg.

Starke Seborrhoe der Gesichts- und Kopfhaut

Familienanamnese unauffällig

Diagnose: Gramnegative Follikulitis, Follikulitis des Kapillitiums

13-Cis-Retinsäure-Therapie:

10.10.79-22.04.80 (27 Wochen) 1,0 mg/kg Körperg. x Tag

Die Therapie sprach gut an und führte zu einem nahezu vollständigen Verschwinden der Effloreszenzen.

Zwischenverlauf: 3 Monate nach Therapieende traten erneut Pusteln und Papeln an Kapillitium, Rücken, Brust und Hals auf, allerdings in geringerer Intensität als vor der Isotretinoin-Behandlung.

Nachuntersuchungsbefund (Nov. 83): Keine Seborrhoe, Rücken stark, Brust mäßig mit Pusteln und vor allem Papeln besetzt, Gesichtshaut ohne Befund.

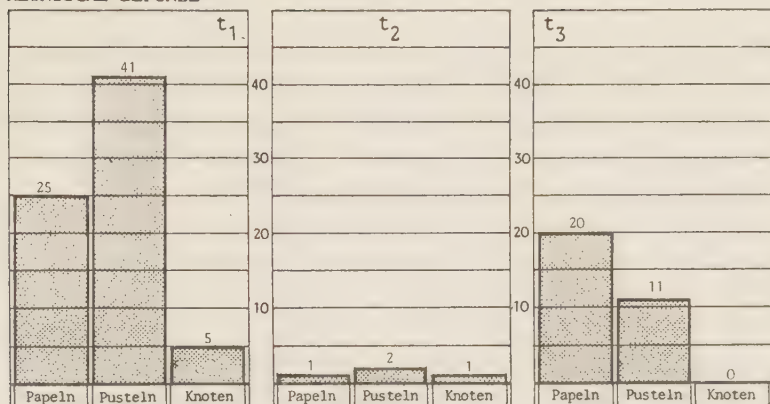
Patient: M.E./4

Alter: 26 J.

Geschlecht: männl.

t₁ vor Therapie (Nov.79)t₂ nach Therapie (Apr.80)t₃ Nachuntersuchung (Nov.83)

KLINISCHE BEFUNDE



BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

t ₁	Keimart	Ort
	Klebsiella sp.	Hautabstrich
	Klebsiella sp.	Pustel

t ₃	Keimart	Ort
	E. coli	Axilla
	-	Nasenschleimhaut
	-	Kinnhaut
	-	Stirnhaut
	-	Pusteln

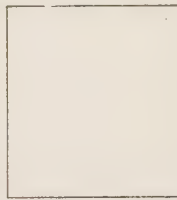
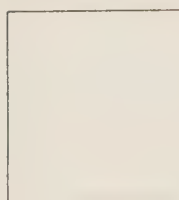
IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN



Normbereiche

Intrakutantest	t ₁	t ₃
Sofortreaktivitätszahl	0	0
Spätreaktivitätszahl	1	3

IgE	U/ml	Gesamtkompl.
205	240	
		39
		41
		CH.100E/ml
t ₁	t ₃	t ₁
		t ₃



T- und B-Lymphozyten

	t ₁	t ₃			
Rosettenbildung EAC-Ros.	44,5		OKT 3	OKT 4	OKT 8
Immunfluoreszenz Ig polyval	4			OKT 4	OKT 8
Zytotoxizitätstest T-Antigen	50			LY 2	
			40	26	16
				1,63	4

5. G.E., 45 Jahre, männlich

Anamnese: Seit dem 18. Lebensjahr leidet der Patient an rezidivierenden Pusteln im Gesichts- und Brustbereich. Eine antibiotische Behandlung mit Tetrazyklinen brachte nur vorübergehend Besserung, nach Absetzen des Präparats kam es rasch zu einem Wiederaufflammen der Effloreszenzen.

Starke Seborrhoe der Gesichts- und Kopfhaut
häufige Tonsillitiden mit anschließender Tonsillektomie
Familienanamnese unauffällig

Diagnose: Gramnegative Follikulitis, Rosacea

13-Cis-Retinsäure-Therapie:

09.07.81-10.11.81 (17 Wochen) 1,0 mg/kg Körperg. x Tag

Bei Therapieende war der Patient völlig erscheinungsfrei.

Zwischenverlauf: 8 Wochen nach Therapieende traten kleine Pusteln im Nasenumfeld auf. Diese verschwanden nach einer dreitägigen Antibiotika-Behandlung (3 x 50 mg Klinomycin täglich). Diese Therapie wurde vom Patienten in der Folgezeit bei Bedarf wiederholt.

Nachuntersuchungsbefund (Jan. 84): mäßige Seborrhoe, sonst unauffälliger Befund, da der Patient zu diesem Zeitpunkt unter Klinomycin-Einnahme stand.

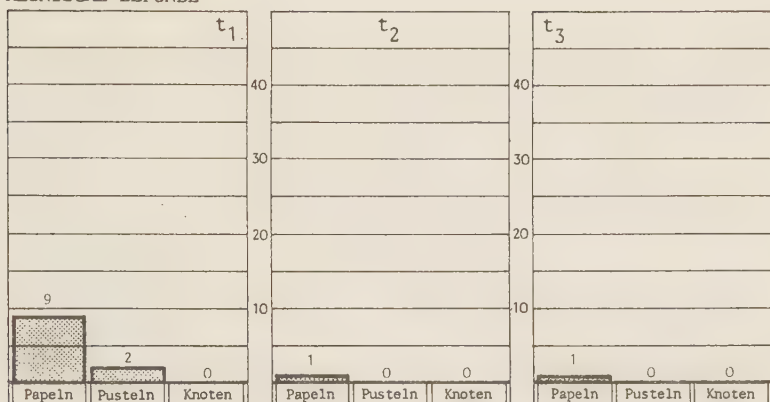
Patient: G.E./5

Alter: 45 J.

Geschlecht: männl.

t₁ vor Therapie (Jul.81)t₂ nach Therapie (Nov.81)t₃ Nachuntersuchung (Jan.84)

KLINISCHE BEFUNDE



BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

t ₁	Keimart	Ort
	<i>E. coli</i>	Gesichtspustel
	<i>Klebsiella sp.</i>	Wangenhaut
	<i>Proteus mirabilis</i>	Nasenschleimhaut
	<i>S. aureus</i>	

t ₃	Keimart	Ort
	<i>Klebs.pn.var ocytoca</i>	Kinnhaut
	-	Nasenschleimhaut
	-	Stirnhaut
	-	Axilla
	-	Pusteln

IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN

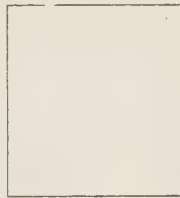
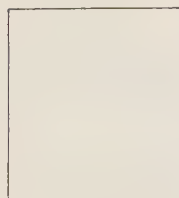


Normbereiche:

Intrakutantest	t ₁	t ₃
Sofortreaktivitätszahl	3	3
Spätreaktivitätszahl	2	3

IgM	mg/100ml
t ₁	390
t ₃	322

C ₃	mg/100ml
t ₁	130
t ₃	157



T- und B-Lymphozyten

t₁t₃

Rosettenbildung E _{AC} -Ros.	Immunfluoreszenz Ig polyval	Zytotoxizitätstest T-Antigen
Keine verwertbaren Befunde		

OKT 3	OKT 4	OKT 8	OKT 4 OKT 8	LY 2
72	44	36	1,22	12

6. B.F., 22 Jahre, männlich

Anamnese: Seit dem 13. Lebensjahr leidet der Patient an Akne im Gesicht und auf der Brust. Eine Behandlung mit den gängigen Akne-Mitteln blieb erfolglos. Auch Benzoylperoxid brachte keine Besserung.

Mäßige Seborrhoe der Gesichts- und Kopfhaut,
häufige Tonsillitiden, 1976 Malaria nach Aufenthalt in Nigeria,

Familienanamnese unauffällig.

Diagnose: Gramnegative Follikulitis

13-Cis-Retinsäure-Therapie:

13.07.81-07.11.81 (16 Wochen) 1,0 mg/kg Körperg. x Tag

Die Therapie brachte rasche Besserung und führte zu einem vollständigen Verschwinden der Effloreszenzen.

Zwischenverlauf: Der therapeutische Erfolg hielt ohne Einschränkungen an.

Nachuntersuchungsbefund (Dez. 83): unauffällig

Patient: B.F./6

Alter: 22 J.

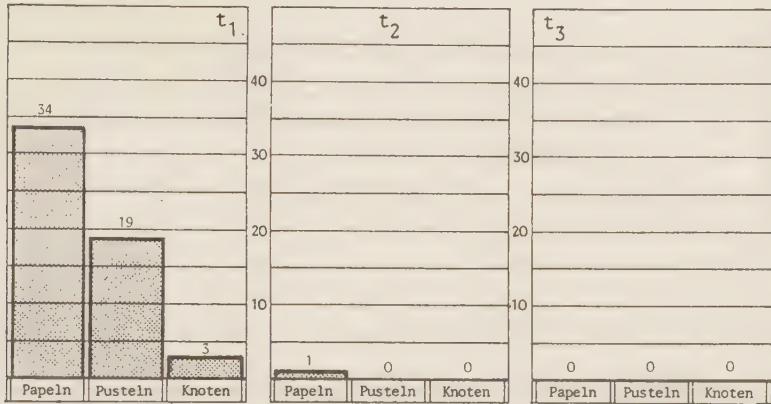
Geschlecht: männl.

t₁ vor Therapie (Jul.81)

t₂ nach Therapie (Nov.81)

t₃ Nachuntersuchung (Nov.83)

KLINISCHE BEFUNDE



BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

t ₁	Keimart	Ort
	Klebsiella sp.	Kinn, Stirn,
	E. coli	Nasenschleimhaut
		Axilla

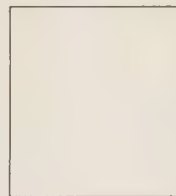
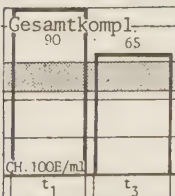
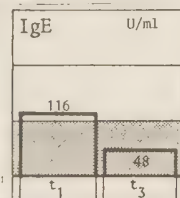
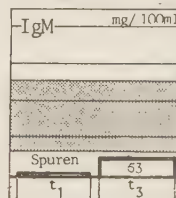
t ₃	Keimart	Ort
	S. aureus	Axilla
	"	Nasenschleimhaut
	-	Kinnhaut
	-	Stirnhaut
	-	Pusteln

IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN



Normbereiche:

Intrakutantest	t ₁	t ₃
Sofortreaktivitätszahl	0	0
Spätreaktivitätszahl	4	1



T- und B-Lymphozyten

t ₁	t ₃
Rosettenbildung E _{AET} -Ros.	Immunfluoreszenz Ig polyval
	Zytotoxizitätstest T-Antigen
Keine verwertbaren Befunde	

OKT 3	OKT 4	OKT 8	OKT 4 OKT 8	LY 2
66	38	24	1,58	20

7. G.F., 24 Jahre, männlich

Anamnese: Seit dem 14. Lebensjahr leidet der Patient an Akne vorwiegend im Bereich des Gesichts, in geringerer Intensität auch am Rücken. Nach einer Verschlimmerung des Zustands im 19. Lebensjahr wurde der Patient mit Panoxyl behandelt. Dies führte zu einer weiteren Zunahme der Effloreszenzen. Auch eine Macocyn-Behandlung blieb erfolglos.

Starke Seborrhoe der Gesichtshaut,

häufige Tonsillitiden,

Familienanamnese unauffällig.

Diagnose: Gramnegative Follikulitis, Acne vulgaris

13-Cis-Retinsäure-Behandlung:

07.02.80-16.06.80 (18 Wochen) 0,5 mg/kg Körperg. x Tag

Am Ende der Therapie war der Patient völlig erscheinungsfrei.

Zwischenverlauf: Der therapeutische Erfolg der Isotretinoin-Behandlung hielt, abgesehen von einzelnen, sporadisch auftretenden Pusteln, an.

Nachuntersuchungsbefund (Jan. 84): Klinischer Befund, abgesehen von drei Pusteln im Rückenbereich, unauffällig.

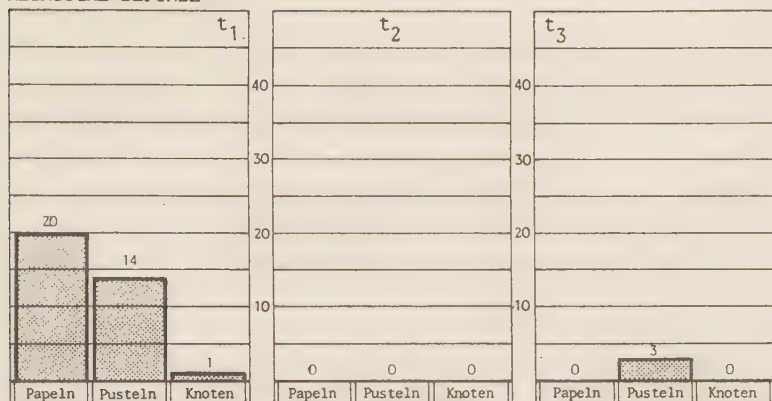
Patient: G.F./7

Alter: 24 J.

Geschlecht: männl.

t₁ vor Therapie (Jan.80)t₂ nach Therapie (Jun.80)t₃ Nachuntersuchung (Jan.84)

KLINISCHE BEFUNDE



BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

t ₁	Keimart	Ort
	Klebsiella sp.	Kinn-, Stirnhaut
	S. aureus	"

t ₃	Keimart	Ort
	-	Nasenschleimhaut
	S. aureus	Kinnhaut
	-	Stirnhaut
	-	Axilla
	-	Pusteln

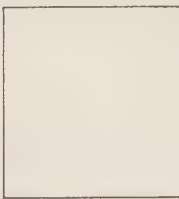
IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN



Normbereiche:

Intrakutantest	t ₁	t ₃
Sofortreaktivitätszahl	3	2
Spätreaktivitätszahl	4	1

IgE	U/ml
250	260
t ₁	t ₃



T- und B-Lymphozyten

	t ₁	t ₃
Rosettenbildung E _{AFT} -Ros.	23	35
Immunfluoreszenz Ig polyval		
Zytotoxizitätstest T-Antigen		

	t ₁	t ₃
OKT 3	56	34
OKT 4		20
OKT 8		1,70
OKT 4 OKT 8		12
LY 2		

8. D.G., 29 Jahre, weiblich

Anamnese: Seit dem 17. Lebensjahr leidet die Patientin an Akne im Gesichtsbereich und multiplen Pusteln und Knoten auf der Kopfhaut. Eine Antibiotika-Behandlung mit Klinomycin brachte nur kurzzeitige Besserung, nach dem Absetzen des Präparates kam es rasch zu Rezidiven.

Starke Seborrhoe der Kopfhaut, Büschelhaare, häufige Tonsillitiden mit anschließender Tonsillektomie, Familienanamnese unauffällig.

Diagnose: Follikulitis des Kapillitiums

13-Cis-Retinsäure-Therapie:

10.09.81-29.12.81 (16 Wochen) 1,0 mg/kg Körperp.g. x Tag

Die Therapie führte zu einem vollständigen Verschwinden der Effloreszenzen.

Zwischenverlauf: 6 Wochen nach Therapieende traten erneut Pusteln und Knoten an der Kopfhaut auf. Die ständige Verschlechterung des Zustandes veranlaßte die Patientin zur erneuten Aufnahme einer Antibiotika-Behandlung (50 mg Klinomycin/Tag), die bei Bedarf wiederholt wurde. Nach Absetzen der Therapie kam es stets zu Rezidiven.

Nachuntersuchungsbefund (Feb. 84): Multiple Pusteln und Knoten der Kopfhaut, Gesicht unauffällig.

Patient: D.G./8

Alter: 29 J.

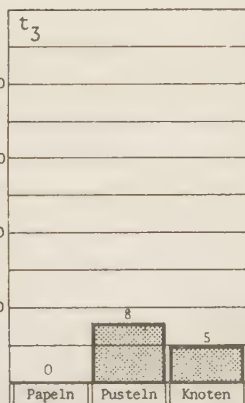
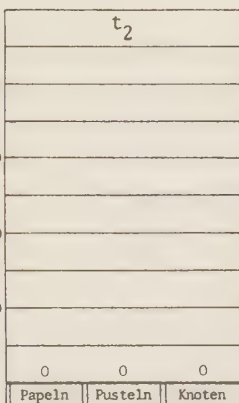
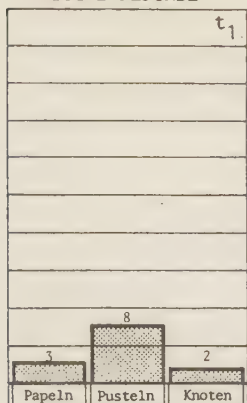
Geschlecht: weibl.

t₁ vor Therapie (Aug.81)

t₂ nach Therapie (Dez:81)

t₃ Nachuntersuchung (Feb.84)

KLINISCHE BEFUNDE



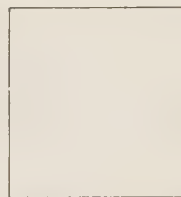
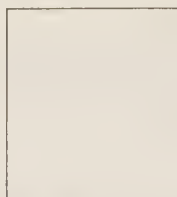
BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

t ₁	Keimart	Ort
	Pseudomon. aerug.	periorale Haut
	"	Nasenschleimhaut
	Klebsiella sp.	periorale Haut
	"	Nasenschleimhaut

t ₃	Keimart	Ort
	-	Nasenschleimhaut
	-	Kinnhaut
	-	Stirnhaat
	-	Axilla
	-	Pusteln

IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN

Intrakutantest	t ₁	t ₃
Sofortreaktivitätszahl	0	0
Spätreaktivitätszahl	2	1



T- und B-Lymphozyten

	t ₁	t ₃
Rosettenbildung E _{AFT} -Ros.		
Immunfluoreszenz Ig polyval		
Zytotoxizitätstest T-Antigen		
	64	28
	28	75

	t ₁	t ₃
OKT 3	46	38
OKT 4	38	20
OKT 8	20	1.90
LY 2	1.90	10

9. V.H., 20 Jahre, weiblich

Anamnese: Seit dem 14. Lebensjahr leidet die Patientin an Akne im Gesicht und auf dem Rücken. Eine Antibiotika-Behandlung mit verschiedenen Präparaten (Tetracykline, Chloramphenicol) brachte keine Dauerheilung.

Starke Seborrhoe der Gesichts- und Kopfhaut,
häufige Tonsillitiden mit anschließender Tonsillektomie,
Familienanamnese: Schwester leidet an Akne.

Diagnose: Gramnegative Follikulitis, Acne conglobata

13-Cis-Retinsäure-Therapie:

07.11.80-27.04.81 (25 Wochen) 0,5 mg/kg Körperg. x Tag

28.04.81-13.05.81 (2 Wochen) 1,0 mg/kg Körperg. x Tag

Die Therapie führte zur Besserung des Befundes, konnte aber kein völliges Verschwinden der Effloreszenzen bewirken.

Zwischenverlauf: Der relativ gute Erfolg der Therapie hielt ca. 1 Jahr an, dann traten wieder Pusteln, Papeln, Knoten und Komedonen im Gesicht und Rückenbereich auf, allerdings in geringerer Intensität als vor der Isotretinoin-Therapie. Behandelt wurde die Patientin mit Aknefug-Milch und Aknefug-oxid.

Nachuntersuchungsbefund (Feb. 84): Seborrhoe der Gesichts- und Kopfhaut, Gesicht und Hals geringer Befall durch Effloreszenzen unterschiedlicher Art, Rücken stark befallen hauptsächlich mit Knoten und Komedonen, außerdem viele erhabene Narben.

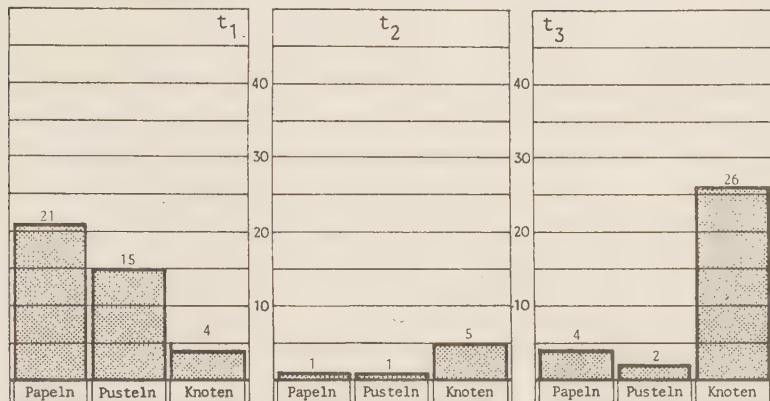
Patient: V.H./9

Alter: 20 J.

Geschlecht: weibl.

t₁ vor Therapie (Okt.80)t₂ nach Therapie (Mai 81)t₃ Nachuntersuchung (Feb.84)

KLINISCHE BEFUNDE



BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

t ₁	Keimart	Ort
	Klebsiella sp.	Nasenschleimhaut
	Proteus mirabilis	"
	"	Pustel, Kinn, Stirn

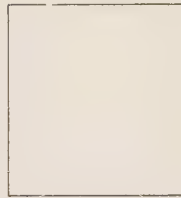
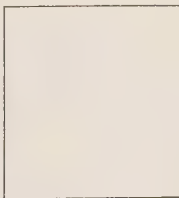
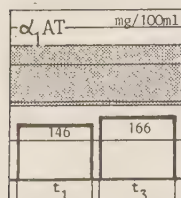
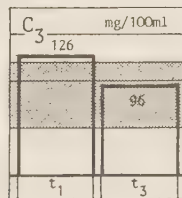
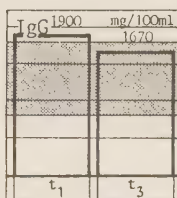
t ₃	Keimart	Ort
	Proteus morganii	Nasenschleimhaut
	"	Axilla
	Proteus mirabilis	Nasenschleimhaut

IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN



Normbereiche:

Intrakutantest	t ₁	t ₃
Sofortreaktivitätszahl	0	0
Spätreaktivitätszahl	0	0



T- und B-Lymphozyten

	t ₁	t ₃
Rosettenbildung E _{AFT} -Ros.	49	65
Immunfluoreszenz Ig polyval	14	
Zytotoxizitätstest T-Antigen		

	t ₁	t ₃
OKT 3	OKT 4	OKT 8
OKT 4	OKT 8	LY 2
Keine verwertbaren Befunde		

10. M.H., 19 Jahre, männlich

Anamnese: Seit dem 12. Lebensjahr leidet der Patient an Akne, die sich in wechselnder Intensität an Gesicht, Hals, Rücken, Brust und Kapillitium manifestierte. Eine antibiotische Behandlung mit Tetrazyklinen erbrachte keinen Dauererfolg.

Diagnose: Gramnegative Follikulitis, Akne vulgaris

13-Cis-Retinsäure-Therapie:

09.09.81-02.12.81 (12 Wochen) 1,0 mg/kg Körperg. x Tag

Die Therapie brachte eine gute Besserung des Zustandes.

Zwischenverlauf: 4 Wochen nach Therapieende traten erneut Pusteln im Gesicht und Knoten am Hals auf. Therapiert wurde der Patient mit Aknefug-oxid.

Nachuntersuchungsbefund (Jan. 84): Seborrhoe der Gesichts- und Kopfhaut, Gesicht, Hals, Schultern und Rücken mit Effloreszenzen unterschiedlicher Art stark befallen (vor allem Pusteln und Knoten), außerdem viele flache Narben.

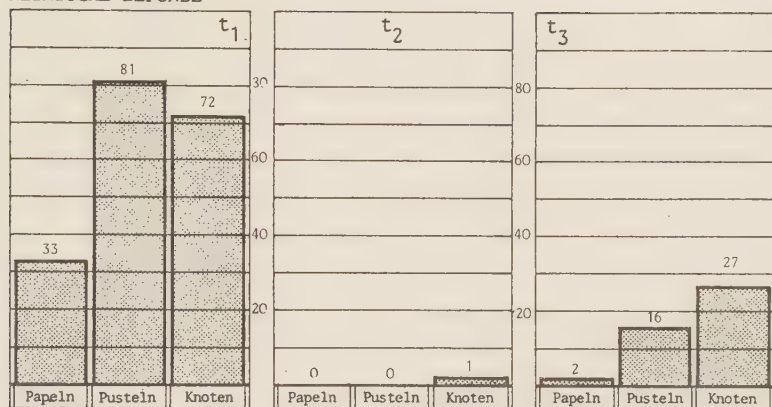
Patient: M.H./10

Alter: 19 J.

Geschlecht: männl.

 t_1 vor Therapie (Aug.81) t_2 nach Therapie (Dez.81) t_3 Nachuntersuchung (Jan.84)

KLINISCHE BEFUNDE



BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

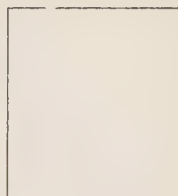
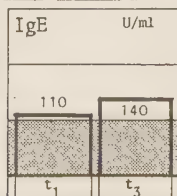
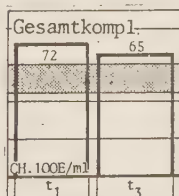
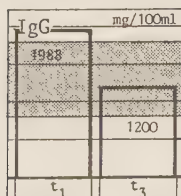
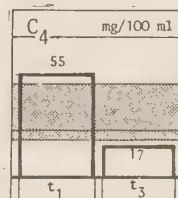
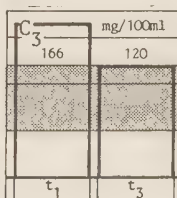
t_1	Keimart	Ort
	Klebsiella sp.	Wangenhaut
	"	Gesichtspustel
	S. aureus	Wangenhaut

t_3	Keimart	Ort
	S. aureus	Axilla
	Proteus mirabilis	Nasenschleimhaut
	-	Kinnhaut
	-	Stirnhaut
	-	Pusteln

IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN

Normbereiche:

Intrakutantest	t_1	t_3
Sofortreaktivitätszahl	0	2
Spätreaktivitätszahl	1	0



T- und B-Lymphozyten

	t_1	t_3
Rosettenbildung		
E _{AET} -Ros.	36	17
Immunfluoreszenz		
Ig polyval		60
Zytotoxizitätstest		
T-Antigen		

	t_1	t_3
OKT 3	52	34
OKT 4		21
OKT 8		1,62
OKT 4		16
OKT 8		
LY 2		

11. A.H., 48 Jahre, männlich

Anamnese: Der Patient leidet seit etwa vier Jahren unter Pustelbildungen an der Kopfhaut, die erstmals nach einem Jugoslawien-Urlaub auftraten. Eine antibiotische Therapie wurde nicht durchgeführt.

Starke Seborrhoe der Kopfhaut,

häufige Tonsillitiden,

Familienanamnese: unauffällig

Diagnose: Follikulitis des Kapillitiums

13-Cis-Retinsäure-Therapie:

Dez. 81 - Feb. 82 (ca. 12 Wochen) 0,5 mg/kg Körperg. x Tag

Am Therapieende war der Patient völlig erscheinungsfrei.

Zwischenverlauf: Seit Therapieende treten sporadisch wenige kleine Pusteln an der Kopfhaut auf, die aber nach der Haarwäsche schnell wieder verschwinden. Therapie nicht notwendig.

Nachuntersuchungsbefund (Dez. 83): Seborrhoe der Kopfhaut, sonst unauffällig.

Patient: A.H./11

Alter: 48 J.

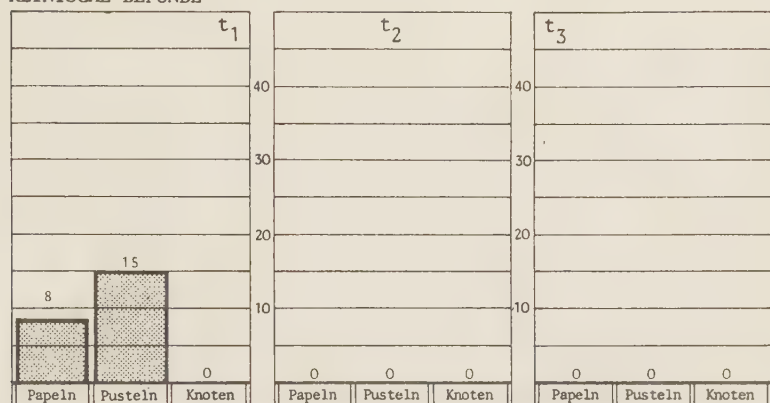
Geschlecht: männl.

t₁ vor Therapie (Aug.81)

t₂ nach Therapie (Feb.82)

t₃ Nachuntersuchung (Dez.83)

KLINISCHE BEFUNDE

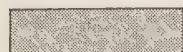


BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

t ₁	Keimart.	Ort
	<i>Proteus mirabilis</i>	Nasenschleimhaut
	<i>Pseudomonas aerug.</i>	Axilla
	<i>Klebsiella</i> sp.	

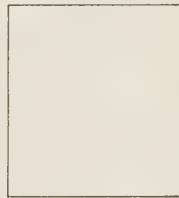
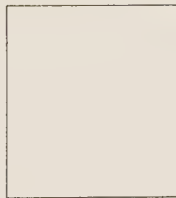
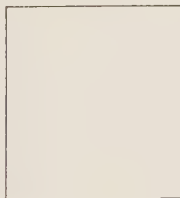
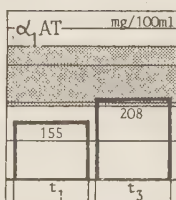
t ₃	Keimart	Ort
	<i>Proteus mirabilis</i>	Nasenschleimhaut
	-	Kinnhaut
	-	Stirnhaut
	-	Axilla
	-	Pusteln

IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN



Normbereiche:

Intrakutantest	t_1	t_3
Sofortreaktivitätszahl	3	2
Spätreaktivitätszahl	5	4



T- und B-Lymphozyten

 t_1 t_3

Rosettenbildung E _{ART} -Ros.	Immunfluoreszenz Ig polyval	Zytotoxizitätstest T-Antigen
Keine verwertbaren Befunde		

OKT 3	OKT 4	OKT 8	$\frac{\text{OKT } 4}{\text{OKT } 8}$	LY 2
66	44	12	3,67	12

12. C.H., 32 Jahre, männlich

Anamnese: Seit dem 15. Lebensjahr leidet der Patient an Akne im Gesicht, am Hals und auf der Brust. Seit 1972 stellte sich ein massiver Befall der Kopfhaut ein. Es traten druckschmerzhaftige Knoten im Bereich des ganzen Kapillitiums auf. Außerdem bildeten sich viele Pusteln. Die Behandlung mit Tetracyclinen, einschließlich Minocyclin und DADPS, erbrachte eine kurzfristige Besserung, bei Absetzen der Präparate traten jedoch rasch Rezidive auf.

Seborrhoe der Gesichts- und Kopfhaut,

Büschelhaare,

Familienanamnese unauffällig.

Diagnose: Follikulitis des Kapillitiums und Periorale Follikulitis

13-Cis-Retinsäure-Therapie:

Feb. 80 - Mai 80 (ca. 18 Wochen) 1,0 mg/kg Körperg. x Tag
Die Therapie führte zur Besserung des Befundes, konnte das vollständige Verschwinden der Effloreszenzen jedoch nicht bewirken.

Zwischenverlauf: Die Besserung hielt an. Sporadisch treten an der Kopfhaut vereinzelte Pusteln auf, die jedoch keine erneute Therapie erfordern.

Nachuntersuchungsbefund (Dez. 83): Seborrhoe der Gesichts- und Kopfhaut, Kopfhaut stellenweise vernarbt, einige Pusteln am Haaransatz und seitlich am Nacken. Perioral ganz oberflächliche, eitrig-pustulöse Pusteln. Außerdem Büschelhaare.

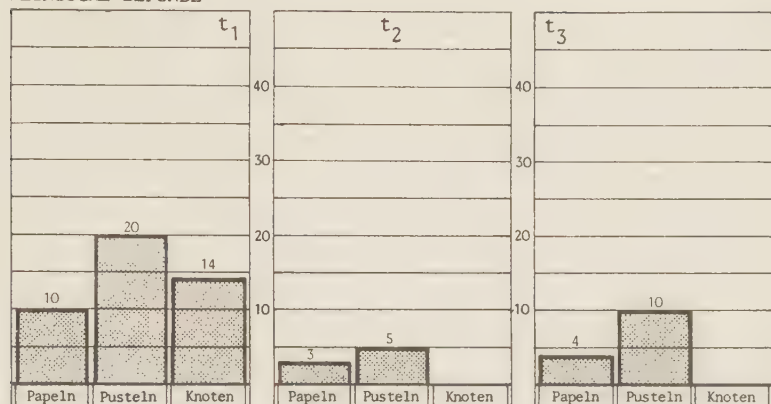
Patient: C.H./12

Alter: 32 J.

Geschlecht: männl.

t₁ vor Therapie (Feb. 80)t₂ nach Therapie (Mai 80)t₃ Nachuntersuchung (Dez. 83)

KLINISCHE BEFUNDE



BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

t ₁	Keimart	Ort
	<i>S. aureus</i>	Kopfhaut-Pustel
	<i>Enterobacter</i> sp.	"

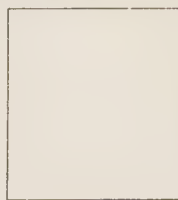
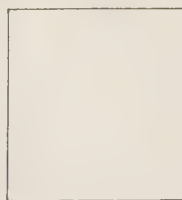
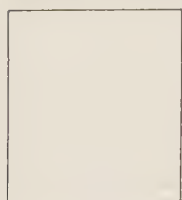
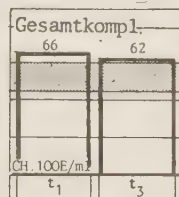
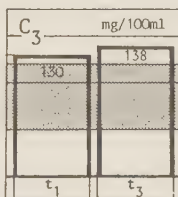
t ₃	Keimart	Ort
	<i>S. aureus</i>	Kinn, Stirn
	"	Nasenschleimhaut
	"	Kopfhautpustel

IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN



Normbereiche:

Intrakutantest	t ₁	t ₃
Sofortreaktivitätszahl	0	1
Spätreaktivitätszahl	2	4



T- und B-Lymphozyten

	t ₁	t ₃
Rosettenbildung E _{AFT} -Ros.	55	40
Immunfluoreszenz Ig polyval	34	40
Zytotoxizitätstest T-Antigen	40	40

	t ₁	t ₃
OKT 3	56	42
OKT 4	42	18
OKT 8	18	2,33
OKT 4 OKT 8	2,33	12
LY 2	12	12

13. B.H., 23 Jahre, männlich

Anamnese: Seit dem 13. Lebensjahr leidet der Patient an Akne im Gesicht, am Rücken und an den Oberarmen. Nach einer Panoxyl-Behandlung trat eine plötzliche Verschlechterung ein. Eine Macocyn-Behandlung brachte mäßigen Erfolg.
Seborrhoe der Gesichtshaut,
Familienanamnese: Vater, Großmutter und Onkel hatten Akne.

Diagnose: Gramnegative Follikulitis, Acne vulgaris

13-Cis-Retinsäure-Therapie:

21.08.80-12.01.81 (18 Wochen) 1,0 mg/kg Körperg. x Tag

Die Therapie sprach gut an und führte bis auf wenige periorale Pusteln und Papeln zu einem nahezu vollständigen Verschwinden der Effloreszenzen.

Zwischenverlauf: Drei Monate nach Therapieende traten am Rücken, weniger im Gesicht, Pusteln und Papeln auf. Therapiert wurde der Patient mit der hexachlorophenhaltigen Aknefug[®]-Milch Simplex.

Nachuntersuchungsbefund (Nov. 83): Seborrhoe der Gesichtshaut, das Gesicht war bis auf flache Närbchen unauffällig, dagegen war der Rücken stark mit Pusteln und Papeln befallen, außerdem flache Narben.

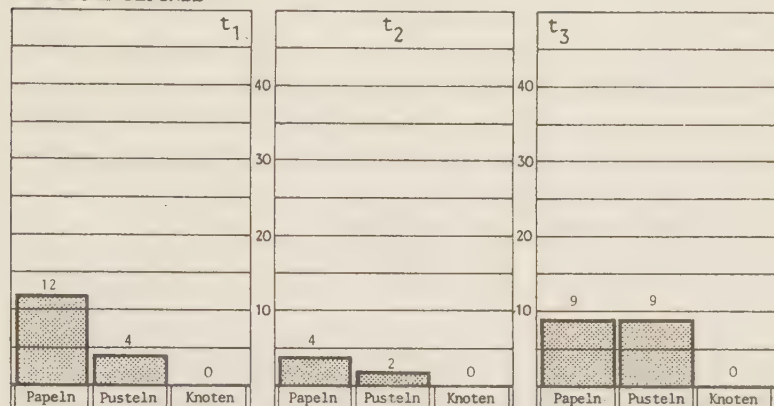
Patient: B.H./13

Alter: 23 J.

Geschlecht: männl.

t₁ vor Therapie (Jul.80)t₂ nach Therapie (Jan.81)t₃ Nachuntersuchung (Nov.83)

KLINISCHE BEFUNDE



BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

t ₁	Keimart	Ort
	Enterobacter sp.	Kinn-, Halshaut
	Proteus mirabilis	Halsknoten
	S. aureus	Pustel
	E. coli	"

t ₃	Keimart	Ort
	Enterobacter cloacae	Stirnhaut
	E. coli	Kinn-, Stirnhaut
	"	Axilla
	"	Rückenpustel

IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN



Normbereiche:

Intrakutantest	t ₁	t ₃
Sofortreaktivitätszahl	3	5
Spätreaktivitätszahl	3	2

Gesamtkompl.

34	34
CH. 100E/ml	
t ₁	t ₃



T- und B-Lymphozyten

	t ₁	t ₃
Rosettenbildung E-Ros. AET	12,5	15,5
Immunfluoreszenz Ig polyval		30
Zytotoxizitätstest T-Antigen		

	t ₁	t ₃
OKT 3	50	28
OKT 4		18
OKT 8		1,56
LY 2		15

14. R.L. 43 Jahre, männlich

Anamnese: Seit der Pubertät leidet der Patient an Akne im Gesicht, die sich später auf die Mundpartie beschränkte. Hier bildeten sich immer wieder Pusteln. Eine antibiotische Behandlung mit Tetrazyklinen brachte kurzfristig Besserung, bei Absetzen des Präparats traten jedoch sofort Rezidive auf. Seborrhoe der Kopf- und Gesichtshaut, häufige Tonsillitiden mit anschließender Tonsillektomie, Familienanamnese unauffällig.

Diagnose: Periorale Gramnegative Follikulitis

13-Cis-Retinsäure-Therapie:

19.05.81-20.08.81 (13 Wochen) 1,0 mg/kg Körperg. x Tag
Am Therapieende war der Patient völlig erscheinungsfrei.

Zwischenverlauf: Der Erfolg der Therapie hielt ohne Einschränkungen an.

Nachuntersuchungsbefund (Nov. 83): unauffällig

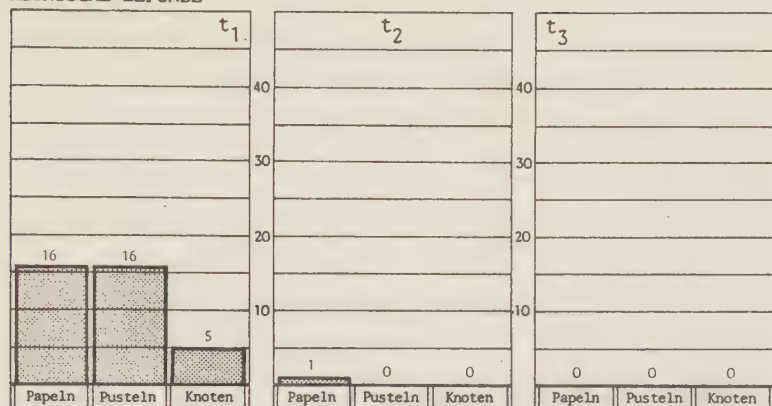
Patient: R.L./14

Alter: 43 J.

Geschlecht: männl.

t₁ vor Therapie (Jun.81)t₂ nach Therapie (Aug.81)t₃ Nachuntersuchung (Nov.83)

KLINISCHE BEFUNDE



BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

t ₁	Keimart	Ort
	Enterobacter sp.	Gesichtspustel
	"	Kinnhaut

t ₃	Keimart	Ort
-		Nasenschleimhaut
-		Kinnhaut
-		Sternhaut
-		Axilla
-		Pusteln

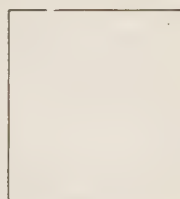
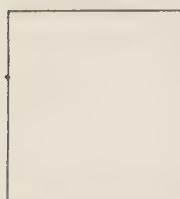
IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN



Normbereiche:

Intrakutantest	t ₁	t ₃
Sofortreaktivitätszahl	0	1
Spätreaktivitätszahl	4	6

α ₁ AT	mg/100ml
170	109
t ₁	t ₃



T- und B-Lymphozyten

	t ₁	t ₃
Rosettenbildung EAT-Ros.		
Immunfluoreszenz Ig polyval		
Zytotoxizitätstest T-Antigen		
	9	46
		30

	t ₁	t ₃
OKT 3		
OKT 4		
OKT 8		
OKT 4 OKT 8		
LY 2		
	76	40
		32
		1,25
		2

15. R.M., 35 Jahre, männlich

Anamnese: Seit dem 18. Lebensjahr leidet der Patient unter starker Akne im Gesicht, am Hals, an der Brust, auf dem Rücken und der Kopfhaut. Die Behandlung mit den gängigen Aknemitteln sowie eine antibiotische Therapie mit Tetrazyklinen und Erythromycin brachten keinen anhaltenden Erfolg. Starke Seborrhoe der Gesichts- und Kopfhaut
Familienanamnese: Bruder litt an Akne.

Diagnose: Gramnegative Follikulitis, Akne vulgaris

13-Cis-Retinsäure-Therapie:

20.10.81-12.01.82 (12 Wochen) 1,0 mg/kg Körperg. x Tag

13.01.82-08.03.82 (8 Wochen) 0,5 mg/kg Körperg. x Tag

Am Therapieende war der Patient bis auf einige Papeln im Gesicht fast erscheinungsfrei.

Zwischenverlauf: Ca. 4 Wochen nach Therapieende traten erneut Pusteln, Papeln und Knoten im Gesicht und am Hals auf. Die ständige Verschlechterung des Befundes veranlaßte zu einer lokalen Behandlung mit 13-Cis-Retinsäure-Salbe, deren Erfolg jedoch hinter der oralen Therapie zurückblieb.

Nachuntersuchungsbefund (Feb. 84): Massiver Befall von Gesicht, Hals, Brust und Rücken mit Effloreszenzen verschiedener Art (Papeln, Pusteln und Knoten), viele Narben. Die Nase wies Talgdrüsenhyperplasie auf. All das veranlaßte uns, den Patienten erneut mit 13-Cis-Retinsäure-Kapseln in einer Dosis von 20 mg/Tag zu behandeln.

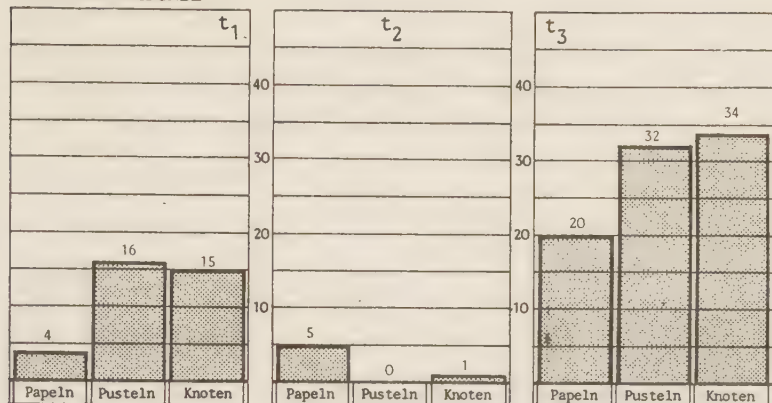
Patient: R.M./15

Alter: 35 J.

Geschlecht: männl.

t₁ vor Therapie (Okt.81)t₂ nach Therapie (Mär.82)t₃ Nachuntersuchung (Feb.84)

KLINISCHE BEFUNDE



BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

t ₁	Keimart	Ort
	Klebsiella sp.	Nasenschleimhaut
	S. aureus	Gesichtspustel

t ₃	Keimart	Ort
	Enterokokken	Kinnhaut
	-	Nasenschleimhaut
	-	Sternhaut
	-	Axilla
	-	Pusteln

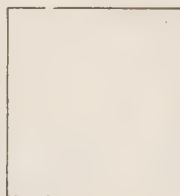
IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN



Normbereiche:

Intrakutantest	t ₁	t ₃
Sofortaktivitätszahl	0	0
Spätaktivitätszahl	1	1

	98
Gesamtkomp.	77
	34
	34
	34
CH. 100E/mJ	
t ₁	t ₃



T- und B-Lymphozyten

	t ₁	t ₃
Rosettenbildung		
E _{AFT} -Ros.		
Immunfluoreszenz		
Ig polyval		
Zytotoxizitätstest		
T-Antigen		
Keine verwertbaren Befunde		

	t ₁	t ₃
OKT 3	76	48
OKT 4	48	34
OKT 8	34	1,41
OKT 4	1,41	24
OKT 8	24	
LY 2		

16. Z.M., 42 Jahre, männlich

Anamnese: Seit dem 28. Lebensjahr leidet der Patient unter Pustelbildung im perioralen Bereich und auf der Kopfhaut. Eine antibiotische Behandlung mit Macocyn erbrachte keinen Dauererfolg.

Seborrhoe der Gesichts- und Kopfhaut,

Familienanamnese unauffällig

Diagnose: Follikulitis des Kapillitiums und Periorale Follikulitis

13-Cis-Retinsäure-Therapie:

Dez. 80 - April 81 (ca. 22 Wochen) 1,0 mg/kg Körperg. x Tag

Am Therapieende war der Patient erscheinungsfrei.

Zwischenverlauf: Circa ein halbes Jahr nach Therapieende traten erneut vereinzelt Pusteln und Knoten auf der Kopfhaut auf. Der Befall war indes so gering, daß eine erneute Therapie nicht notwendig war.

Nachuntersuchungsbefund (Feb. 84): Einzelne Pusteln und Knoten an der Kopfhaut, Gesicht war unauffällig.

Patient: Z.M./16

Alter: 42 J.

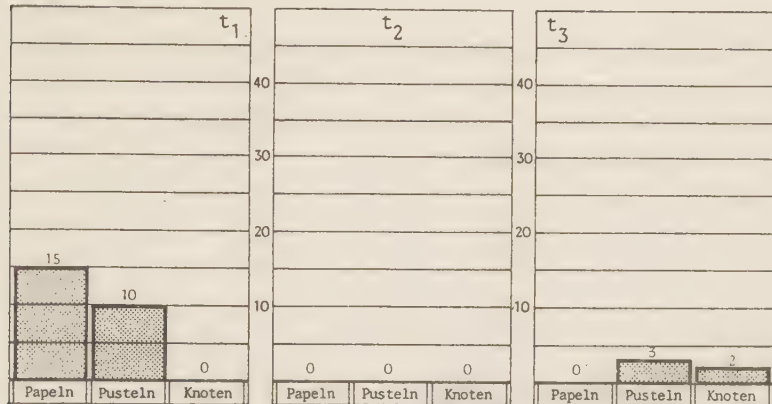
Geschlecht: männl.

t₁ vor Therapie (Dez.80)

t₂ nach Therapie (Apr.80)

t₃ Nachuntersuchung (Feb.84)

KLINISCHE BEFUNDE

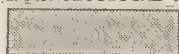


BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

t ₁	Keimart:	Ort
	S. aureus	Kopfhautpustel

t ₃	Keimart	Ort
	S. aureus	Nasenschleimhaut
	"	Axilla
	"	Kopfhaut
	-	Kinnhaut
	-	Stirnhaat

IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN

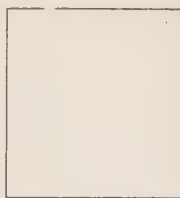


Normbereiche:

Intrakutantest	t ₁	t ₃
Sofortreaktivitätszahl	0	0
Spätreaktivitätszahl	7	8

α ₁ AT	mg/100ml
	280
	178
t ₁	t ₃

Gesamtkompl.	
S.	
38	50
CH. 100E/ml	
t_1	t_3



T- und B-Lymphozyten

	t ₁	t ₃
Rosettenbildung E _{AET} -Ros.	44,5	25
Immunfluoreszenz Ig polyval		60
Zytotoxizitätstest T-Antigen		

	t ₁	t ₃
OKT 3	70	52
OKT 4		20
OKT 8		2,60
LY 2		0

17. P.P., 27 Jahre, männlich

Anamnese: Seit der Pubertät leidet der Patient an Akne im Gesicht, am Rücken und auf der Brust. Die Behandlung mit verschiedenen äußerlichen Aknemitteln und Schälkuren brachten keinen Dauererfolg. Besserung jeweils durch Aknin[®] (Tetrazyklin).

Seborrhoe der Gesichts- und Kopfhaut,
Familienanamnese unauffällig

Diagnose: Gramnegative Follikulitis, Acne vulgaris

13-Cis-Retinsäure-Therapie:

Mai 82 - Okt. 82 (ca. 26 Wochen) 1,0 mg/kg Körperg. x Tag
Am Therapieende war der Patient völlig erscheinungsfrei.

Zwischenverlauf: Ca. 3/4 Jahr nach Therapieende traten erneut Pusteln und Papeln im Gesicht auf, die eine erneute Therapie mit 13-Cis-Retinsäure erforderlich machten.

Dez. 83 - Feb. 84 (ca. 12 Wochen) 0,5 mg/kg Körperg. x Tag

Nachuntersuchungsbefund (Feb. 84): Gesicht, Rücken und Brust unauffällig, da der Patient noch unter der 13-Cis-Retinsäure-Therapie stand.

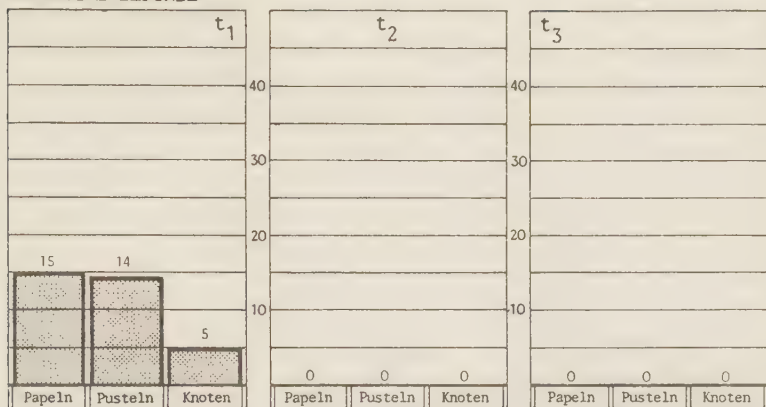
Patient: P.P./17

Alter: 27 J.

Geschlecht: männl.

t₁ vor Therapie (Mai 82)t₂ nach Therapie (Mär.83)t₃ Nachuntersuchung (Dez.83)

KLINISCHE BEFUNDE



BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

t ₁	Keimart	Ort
	Klebsiella sp.	Kinnhaut
	S. aureus	Nasenschleimhaut
	"	Kinnhaut
	Proteus mirabilis	Nasenschleimhaut
	"	Kinnhaut

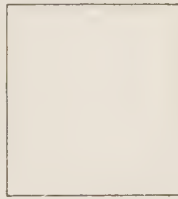
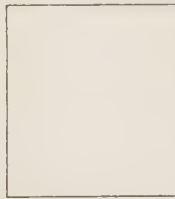
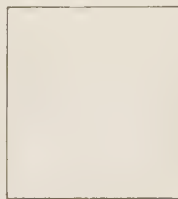
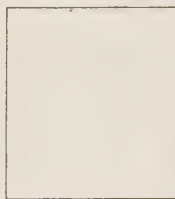
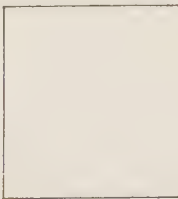
t ₃	Keimart	Ort
	S. aureus	Kinnhaut
	"	Nasenschleimhaut

IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN



Normbereiche:

Intrakutantest	t ₁	t ₃
Sofortreaktivitätszahl	1	1
Spätreaktivitätszahl	2	2



T- und B-Lymphozyten

	t ₁	t ₃
Rosettenbildung EAST-Ros.		
Immunfluoreszenz Ig polyval		
Zytotoxizitätstest T-Antigen		
Keine verwertbaren Befunde		

	t ₁	t ₃
OKT 3	54	40
OKT 4	40	32
OKT 8	32	1,25
OKT 4 OKT 8	1,25	30
LY 2	30	

18. G.R., 30 Jahre, männlich

Anamnese: Seit dem 15. Lebensjahr leidet der Patient an Akne im Gesicht, am Hals, an der Brust und auf dem Rücken. Eine intermittierende Mococyn-Behandlung brachte keinen Erfolg.

Starke Seborrhoe der Gesichts- und Kopfhaut,
häufige Tonsillitiden,

Familienanamnese: Bruder leidet an Akne.

Diagnose: Gramnegative Follikulitis

13-Cis-Retinsäure-Therapie:

06.02.80-12.06.80 (18 Wochen) 0,5 mg/kg Körperg. x Tag

Die Therapie sprach gut an und führte zum vollständigen Verschwinden der Effloreszenzen.

Zwischenverlauf: Ein Jahr nach Therapieende traten erneut Pusteln und Papeln im Gesicht und am Rücken auf. Behandelt wurde der Patient mit Aknefug-Milch.

Nachuntersuchungsbefund (Nov. 83): Seborrhoe der Gesichts- und Kopfhaut, mäßiger Befall des Gesichts mit Papeln und Pusteln, starker Befall des Rückens mit Pusteln, Papeln und Komedonen. Dies veranlaßte uns, den Patienten erneut mit 13-Cis-Retinsäure mit einer Dosis von 0,5 mg/kg Körperg. x Tag zu behandeln.

Patient: G.R./18

Alter: 30 J.

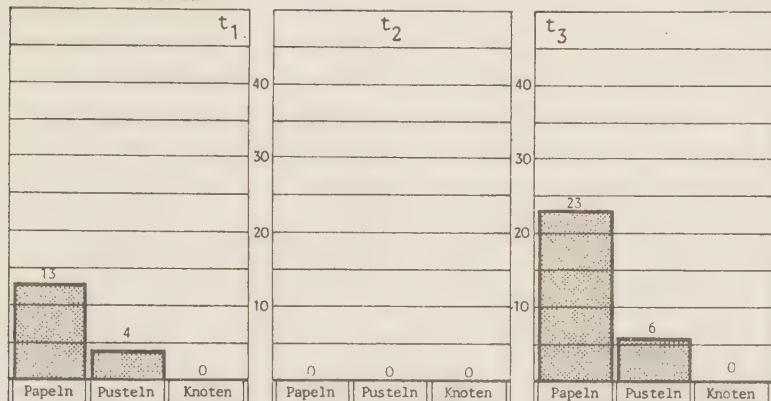
Geschlecht: männl.

t₁ vor Therapie (Jan.80)

t₂ nach Therapie (Jun.80)

t₃ Nachuntersuchung (Nov.83)

KLINISCHE BEFUNDE



BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

t ₁	Keimart	Ort
	E. coli	Nasenschleimhaut

t ₃	Keimart	Ort
	S. aureus	Kinn-, Stirnhaut
	"	Nasenschleimhaut
	"	Gesichtspustel
	E. coli	"
	"	Kinnhaut

IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN



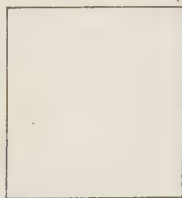
Normbereiche:

Intrakutantest	t ₁	t ₃
Sofortreaktivitätszahl	0	1
Spätreaktivitätszahl	0	4

α_1 AT	mg/100ml
158	134
t_1	t_3

Gesamtkompl.	
25	42
CH. 100E/ml	
t_1	t_3

IgE	U/ml
200	260
t_1	t_3



T- und B-Lymphozyten

	t ₁	t ₃
Rosettenbildung E _{AET} -Ros.	48	18
Immunfluoreszenz Ig polyval		50
Zytotoxizitätstest T-Antigen		

	t ₁	t ₃
OKT 3	50	36
OKT 4		20
OKT 8		1,80
OKT 4 OKT 8		12
LY 2		

19. K.S., 29 Jahre, männlich

Anamnese: Seit dem 12. Lebensjahr leidet der Patient an Akne, die sich in wechselnder Intensität im Gesicht, am Hals, auf Rücken und Kapillitium manifestiert. Eine Macocyn-Behandlung erbrachte keinen dauerhaften Erfolg. Seit Anfang 1981 leidet er darüber hinaus an Rosacea.

Seborrhoe der Gesichts- und Kopfhaut,
häufige Tonsillitiden mit anschließender Tonsillektomie,
Familienanamnese: Schwester leidet an Akne.

Diagnose: Gramnegative Follikulitis, Rosacea, Follikulitis des Kapillitiums

13-Cis-Retinsäure-Therapie:

27.07.81-30.09.81 (9 Wochen) 1,0 mg/kg Körperg. x Tag

01.10.81-24.12.81 (12 Wochen) 0,5 mg/kg Körperg. x Tag

30.12.81-27.01.82 (4 Wochen) 0,2 mg/kg Körperg. x Tag

Die Therapie sprach gut an und führte zum nahezu vollständigen Verschwinden der Effloreszenzen. Die Rosacea blieb von der Therapie unbeeinflusst.

Zwischenverlauf: Ein halbes Jahr nach Therapieende traten wieder vereinzelt Gesichtspusteln auf. Die Rosacea blieb unverändert.

Nachuntersuchungsbefund: Seborrhoe der Gesichts- und Kopfhaut, Wangen und Nase waren gerötet. Die Nase war etwas aufgetrieben und wies eine Talgdrüsenhypertrophie (beginnendes Rhinophym) auf. Das Gesicht war bis auf 4 Pusteln rezidivfrei, Rücken, Brust und Kapillitium ohne Befund. Der Patient war zur Zeit der Nachuntersuchung (Jan. 84) wegen Verdacht auf Morbus Boeck in Behandlung.

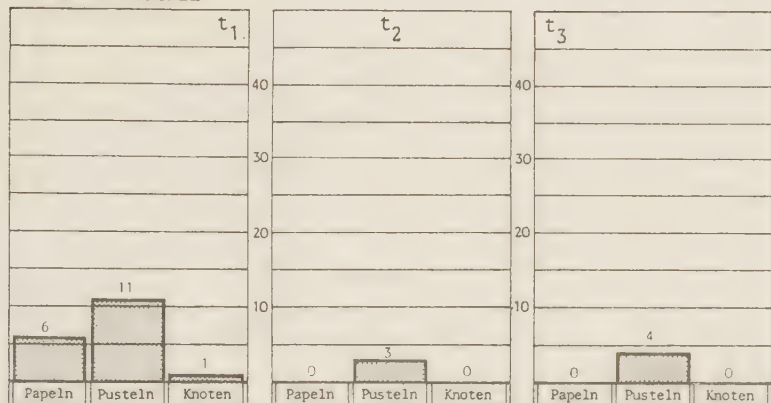
Patient: K.S./19

Alter: 29 J.

Geschlecht: männl.

t₁ vor Therapie (Jun.80)t₂ nach Therapie (Jan.82)t₃ Nachuntersuchung (Jan.84)

KLINISCHE BEFUNDE

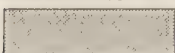


BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

t ₁	Keimart	Ort
	Enterobacter sp.	Kinnhaut
	"	Nasenschleimhaut
	S. aureus	"
	Citrobacter freundii	"

t ₃	Keimart	Ort
	Klebsiella pneumoniae	Nasenschleimhaut
	-	Kinnhaut
	-	Stirnhaut
	-	Axilla
	-	Pusteln

IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN



Normbereiche:

Intrakutantest	t ₁	t ₃
Sofortreaktivitätszahl	0	1
Spätreaktivitätszahl	4	1

Gesamtkompl.	
47	37
CH. 100E/ml	
t ₁	t ₃



T- und B-Lymphozyten

	t ₁	t ₃
Rosettenbildung E _{ACT} -Ros.		
Immunfluoreszenz Ig polyval		
Zytotoxizitätstest T-Antigen		
	44	40

	t ₁	t ₃
OKT 3		
OKT 4		
OKT 8		
OKT 4 OKT 8		
LY 2		
	64	18

20. H.S., 23 Jahre, männlich

Anamnese: Seit der Pubertät leidet der Patient an Akne, die sich hauptsächlich im Gesicht manifestiert. Die Behandlung mit Panoxyl führte zu einer Verschlechterung des Befundes. Eine antibiotische Therapie wurde nicht durchgeführt. Über Jahre hin starke Schwellungen der Lymphknoten in den Kieferwinkeln.

Seborrhoe der Gesichts- und Kopfhaut,

Familienanamnese: Vater leidet an "Akne" und an Atembeschwerden bei körperlicher Belastung.

Diagnose: Gramnegative Follikulitis, Acne vulgaris

13-Cis-Retinsäure-Therapie:

30.10.80-17.02.81 (15 Wochen) 1,0 mg/kg Körperg. x Tag

Die Erkrankung sprach gut auf die Therapie an und führte am Ende zum vollständigen Verschwinden der Effloreszenzen.

Zwischenverlauf: Der Erfolg der Therapie hielt nahezu ohne Einschränkung an.

Nachuntersuchungsbefund (Jan. 84): Das Gesicht war außer flachen Närbchen und zwei kleinen Pusteln unauffällig.

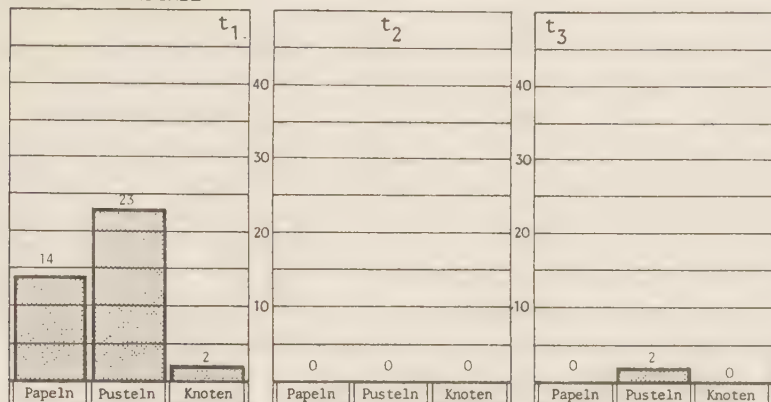
Patient: H.S./20

Alter: 23 J.

Geschlecht: männl.

t₁ vor Therapie (Sep.80)t₂ nach Therapie (Feb.81)t₃ Nachuntersuchung (Jan.84)

KLINISCHE BEFUNDE



BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

t ₁	Keimart	Ort
	<i>E. coli</i>	Gesichtspustel
	"	Kinn-, Stirnhaut
	<i>Klebsiella sp.</i>	Gesichtspustel
	"	Kinn-, Stirnhaut

t ₃	Keimart	Ort
	<i>S. aureus</i>	Nasenschleimhaut
	-	Kinnhaut
	-	Stirnhaut
	-	Axilla
	-	Pusteln

IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN



Normbereiche:

Intrakutantest	t ₁	t ₃
Sofortreaktivitätszahl	0	0
Spätreaktivitätszahl	2	1

IgM	mg/100ml
54	48
t ₁	t ₃

IgE	U/ml
250	260
t_1	t_3

α_1 AT	mg/100ml
81	128
t_1	t_3

C ₃	mg/100ml
	133
	98
t ₁	t ₃



T- und B-Lymphozyten

	t ₁	t ₃
Rosettenbildung E _{AFT} -Ros.		
Immunfluoreszenz Ig polyval		
Zytotoxizitätstest T-Antigen		
Keine verwertbaren Befunde		

	t ₁	t ₃
Okt 3	59	41
Okt 4	24	1.71
Okt 8		11
Okt 4 / Okt 8		
LY 2		

21. M.S., 42 Jahre, männlich

Anamnese: Seit der Pubertät leidet der Patient an Akne auf dem Rücken und an den Oberarmen. Das Gesicht war nicht befallen. Eine antibiotische Therapie mit Tetrazyklinen erbrachte gute Besserung, bei Absetzen des Präparates jedoch kam es rasch zu Rezidiven. 1981 erhielt der Patient vom Hausarzt zwei Wochen lang ein Cortison-Präparat (Verdacht auf Pilzinfektion). Nach der Cortison-Einnahme traten im Gesicht Pusteln, Papeln und Knoten auf.

Seborrhoe der Gesichtshaut,
häufige Tonsillitiden mit anschließender Tonsillektomie,
Familienanamnese unauffällig.

Diagnose: Gramnegative Follikulitis

13-Cis-Retinsäure-Therapie:

29.07.81-25.11.81 (16 Wochen) 1,0 mg/kg Körperg. x Tag
Am Therapieende war der Patient völlig erscheinungsfrei.

Zwischenverlauf: Der Erfolg der Therapie hielt ohne Einschränkungen an.

Nachuntersuchungsbefund (Nov. 83): Unauffällig

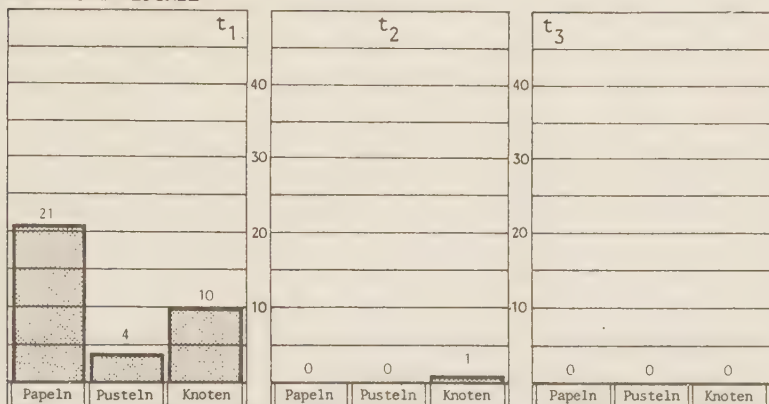
Patient: M.S./21

Alter: 42 J.

Geschlecht: männl.

t₁ vor Therapie (Jul.81)t₂ nach Therapie (Nov.81)t₃ Nachuntersuchung (Nov.83)

KLINISCHE BEFUNDE



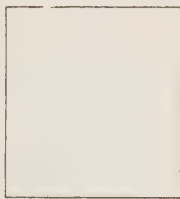
BAKTERIOLOGISCHE BEFUNDE

t ₁	Keimart	Ort
	Klebsiella sp.	Wangen, Stirn, Kinn
	Enterokokken	Nasenschleimhaut
	S. aureus	Kinn-, Stirnhaut
	Häm. Streptokokken	"

t ₃	Keimart	Ort
	Klebsiella ocytoca	Axilla
	-	Nasenschleimhaut
	-	Kinnhaut
	-	Stirnhaut
	-	Pusteln

IMMUNOLOGISCHE ABWEICHUNGEN

Intrakutantest	t ₁	t ₃
Sofortreaktivitätszahl	0	0
Spätreaktivitätszahl	3	2



T- und B-Lymphozyten

	t ₁	t ₃
Rosettenbildung E _{AFT} -Ros.	34	12
Immunfluoreszenz Ig polyval		45
Zytotoxizitätstest T-Antigen		

	t ₁	t ₃
OKT 3	62	48
OKT 4		30
OKT 8		1,60
OKT 4 OKT 8		20
LY 2		

6.2. Zusammengefaßte Verlaufsbeobachtung der
21 Patienten

6.2.1. Klinische Verlaufsbeobachtung

6.2.1.1. Auswertung der Anamnesen

Die Anamnesen der untersuchten 19 männlichen und 2 weiblichen Patienten (Durchschnittsalter 29,6 Jahre) ergab folgende Befunde:

Eine antibiotische Therapie, wie sie in der Literatur als wesentlicher Faktor für die Entstehung einer Gramnegativen Follikulitis angesehen wird (vgl. 2.3) war bei 17 Patienten (81%) durchgeführt worden. Bei den übrigen 4 Patienten blieb die Therapie auf eine lokale Applikation desinfizierender Substanzen wie Panoxyl und Benzoylperoxid beschränkt.

Während bei 18 Patienten (86 %) die Beschwerden von einer im Pubertätsalter einsetzenden Akne eingeleitet wurden, trat die Gramnegative Follikulitis bei 3 Patienten (14 %) ohne vorausgehende Akne und in einem höheren Alter (bis 44 Jahre) auf.

Alle 21 Patienten (100 %) wiesen Seborrhoe der Gesichts- und/oder der Kopfhaut auf.

Bei 12 der Patienten (57 %) waren häufig Tonsillitiden aufgetreten, die bei 7 (33 %) zu einer Tonsillektomie Anlaß gegeben hatten.

Die Familienanamnese ergab bei 8 Patienten (38 %) Aknefälle in der näheren Verwandtschaft.

6.2.1.2. Therapeutischer Erfolg der 13-Cis-Retinsäure

Wie im Abschnitt 5.2.1. beschrieben, erfolgte die Kontrolle des klinischen Verlaufs anhand einer Zählung der einzelnen Effloreszenzen.

Vor Beginn der Therapie (t_1) ergab sich eine von Patient zu Patient schwankende Gesamteffloreszenzen-Zahl zwischen 11 und 186. Der arithmetische Mittelwert der Gesamteffloreszenzen lag bei 44 ($s_x = 40$) (vgl. Abb. S.84).

Nach Effloreszenz-Arten gegliedert, stellten sich folgende Durchschnittswerte ein (vgl. Abb. S. 85-87):

Papeln:	16,0
Pusteln:	19,8
Knoten:	8,1

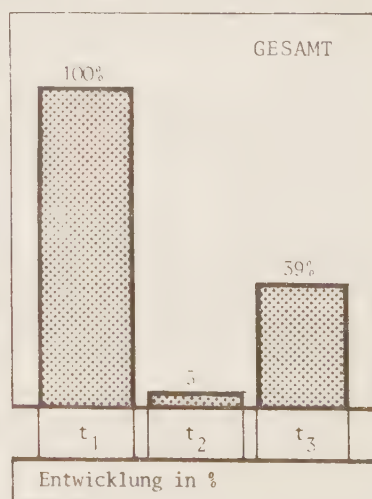
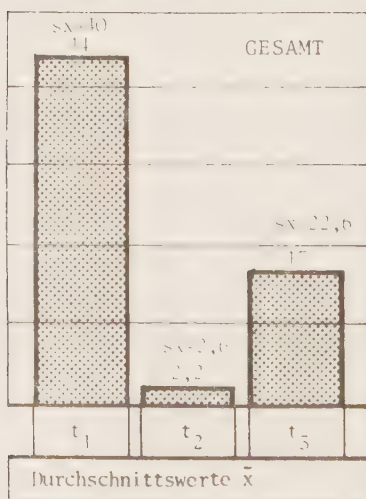
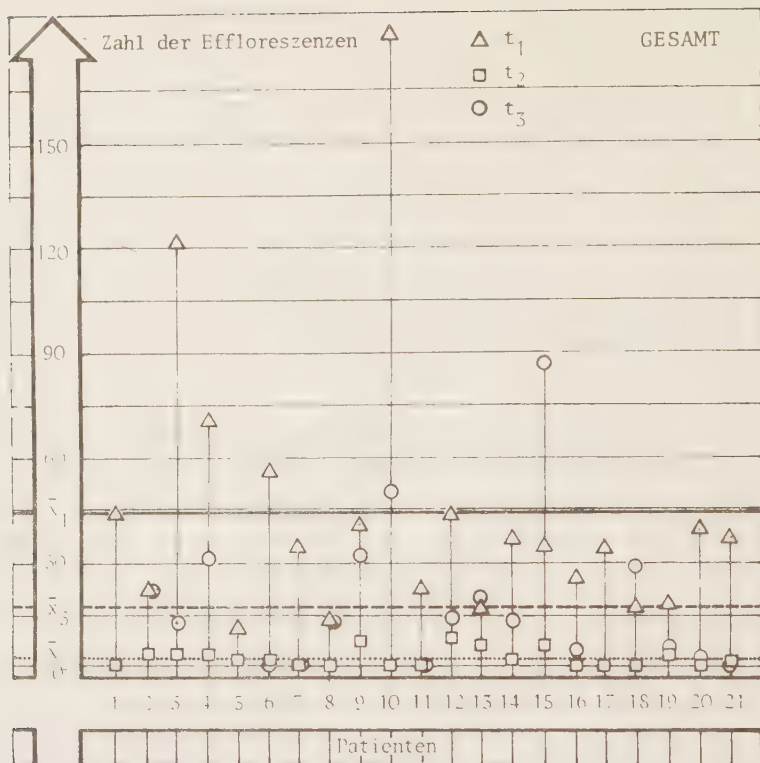
Die Dauer der 13-Cis-Retinsäure-Behandlung schwankte zwischen 12 und 27 Wochen ($\bar{x} = 18,6$ Wochen).

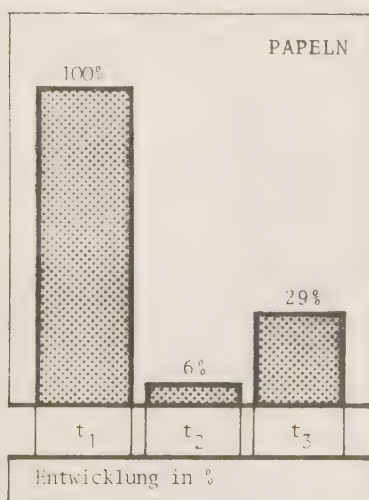
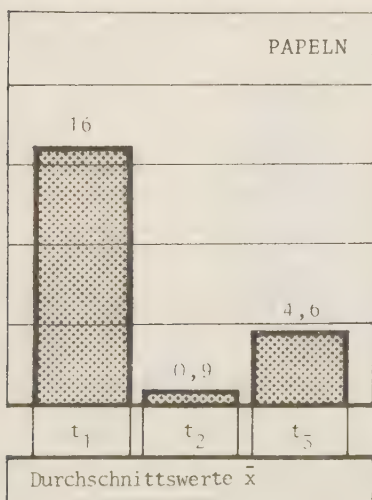
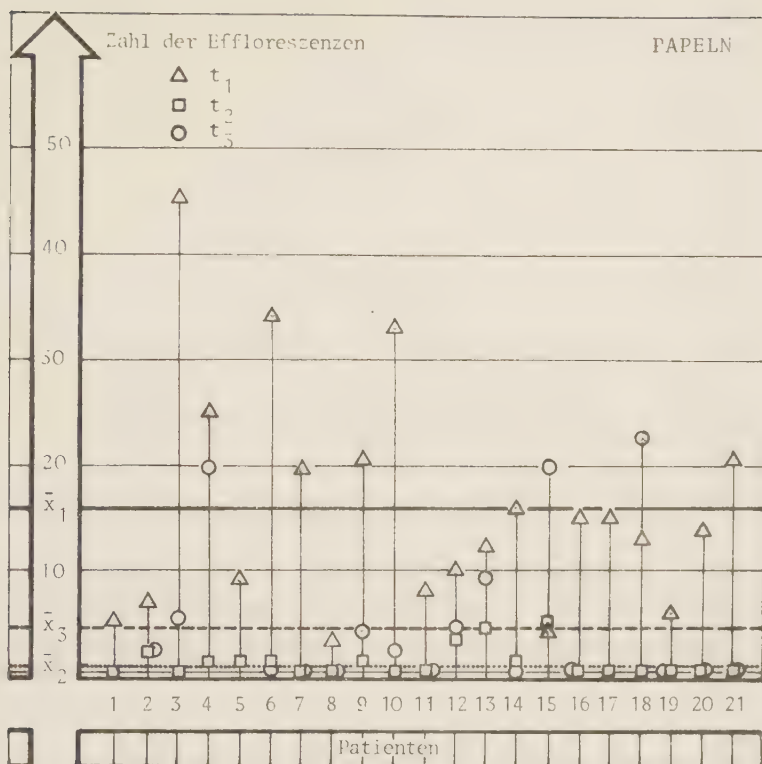
Die Dosis bewegte sich zwischen 0,5 und 1,0 mg/kg Körpergewicht x Tag. In Einzelfällen wurde die Therapie stufenförmig mit unterschiedlichen Dosen durchgeführt.

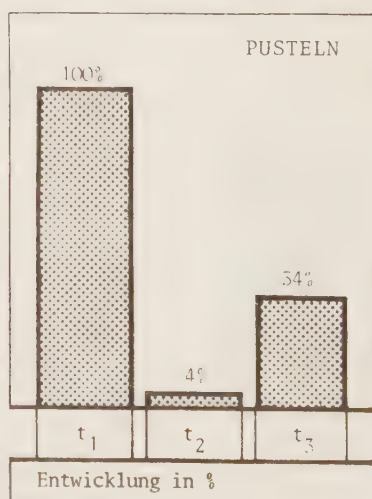
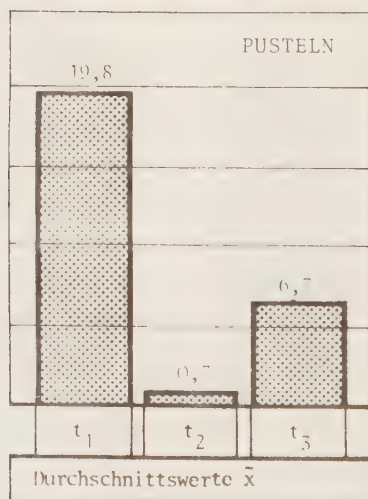
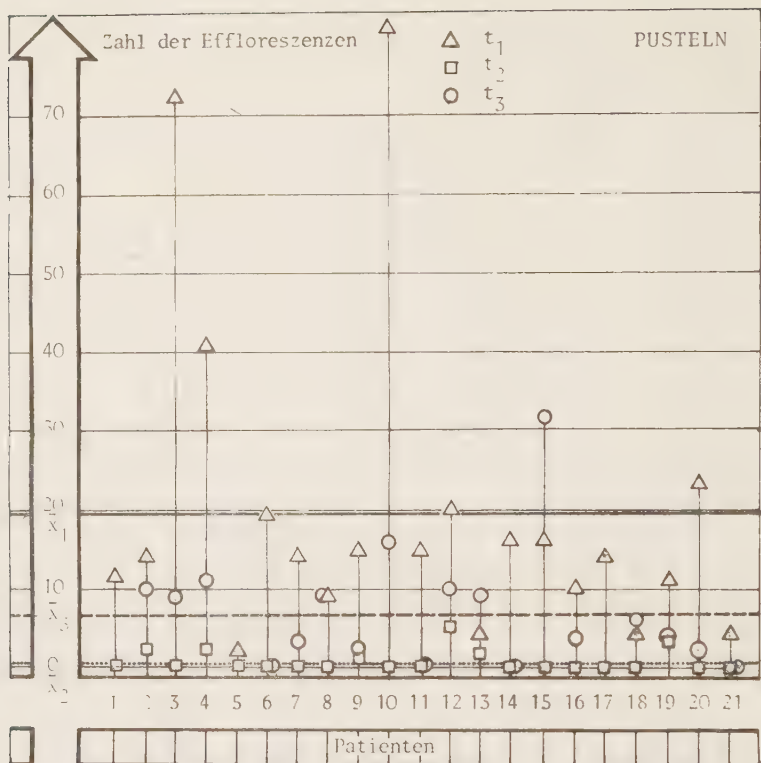
Die dabei eingenommene Gesamtmenge an 13-Cis-Retinsäure schwankte zwischen 42 und 189 mg/kg Körpergewicht ($\bar{x} = 109,3$) (vgl. Abb. S.90).

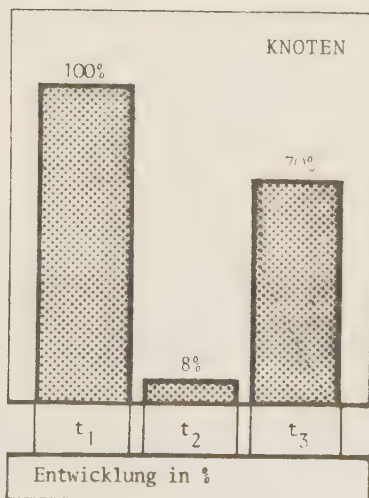
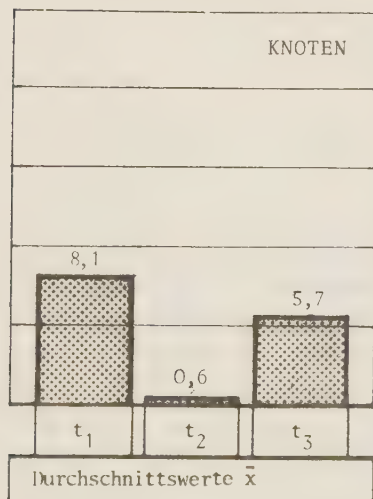
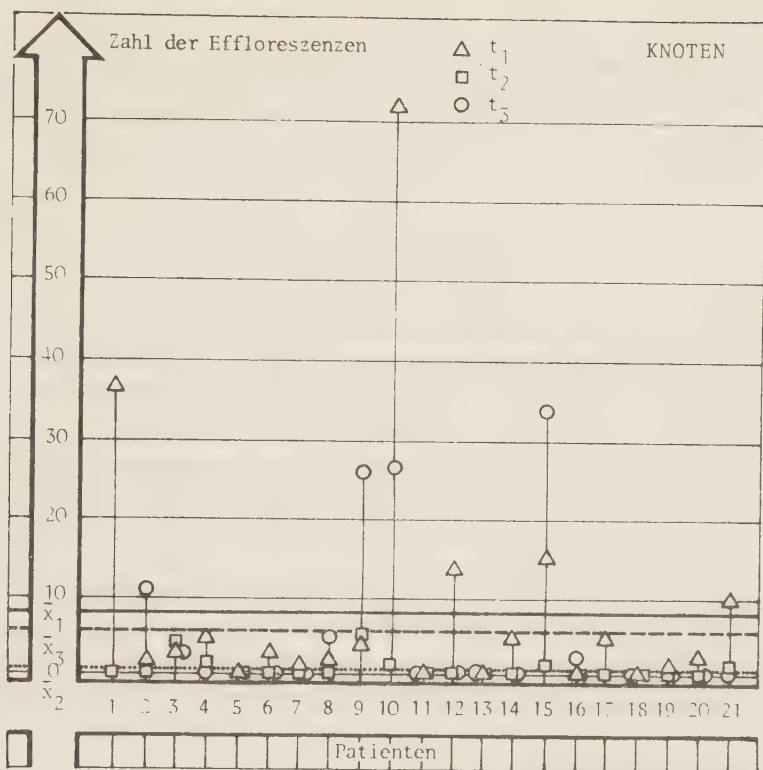
Am Ende der Therapie (t_2) war bei allen Patienten eine wesentliche Besserung des Zustandes zu verzeichnen. 9 Patienten (43 %) waren vollständig, 8 Patienten (38 %) nahezu vollständig (1-4 Effloreszenzen) beschwerdefrei.

Lediglich bei 4 Patienten (19 %) hatten 6-8 Effloreszenzen die Therapie überdauert.









Der Durchschnittswert der Effloreszenzen lag bei 2,2 ($s_x = 2,6$), also bei 5 % des Ausgangswertes vor Therapiebeginn (44) (vergl. Abb. S. 84). Nach Effloreszenzart gegliedert, stellten sich folgende Mittelwerte ein:

Papeln:	0,9
Pusteln:	0,7
Knoten:	0,6

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (t_3), 2-3 Jahre nach Beendigung der Isotretinoin-Therapie, befanden sich 3 Patienten in einer erneuten 13-Cis-Retinsäure-(2) oder Antibiotika-Therapie (1). Die klinischen Daten dieser Patienten konnten infolgedessen nicht in die Auswertung einbezogen werden. Die Auswertung der übrigen Befunde erbrachte folgendes Bild:

Die Durchschnittszahl der Gesamteffloreszenzen hatte sich gegenüber t_2 auf 17,0 ($s_x = 22,6$) erhöht, lag indes immer noch bei nur 39 % des Ausgangswertes bei Therapiebeginn (t_1) von 44,0 (vgl. Abb. S. 84). Die Mittelwerte der Effloreszenzarten lagen bei (vgl. Abb. S. 85 - 87):

Papeln:	4,6
Pusteln:	6,7
Knoten:	5,7

8 der Patienten (38 %) waren auch nach diesem Zeitraum noch vollständig (5) oder nahezu vollständig (3) rezidivfrei.

Bei den übrigen (62 %) war ein unterschiedlich starkes Rezidivieren der Effloreszenzen zu verzeichnen. Die Stärke des Befalls lag bei diesen 8 Patienten mit 30,8 Effloreszenzen im Mittelwert auf 65 % des Ausgangsniveaus.

Die Behandlung mit 13-Cis-Retinsäure brachte also ganz allgemein gesprochen einen gegenüber Antibiotika-Therapien wesentlich günstigeren klinischen Verlauf.

Dies spiegelt sich am deutlichsten in der Gesamteffloreszenzzahl, die unter dem Einfluß der Therapie (t_2) auf 5 % des Ausgangsniveaus (t_1) gedrückt werden konnte und auch nach 2-3 Jahren (t_3) mit 39 % noch eine deutliche Erniedrigung zeigte.

Dennoch unterscheiden sich die Fälle im einzelnen hinsichtlich der Dauer der Rezidivfreiheit und dem Grad des Wiederaufflammens der Effloreszenzen erheblich. Dies zeigt sich auch in den hohen mittleren Standardabweichungen:

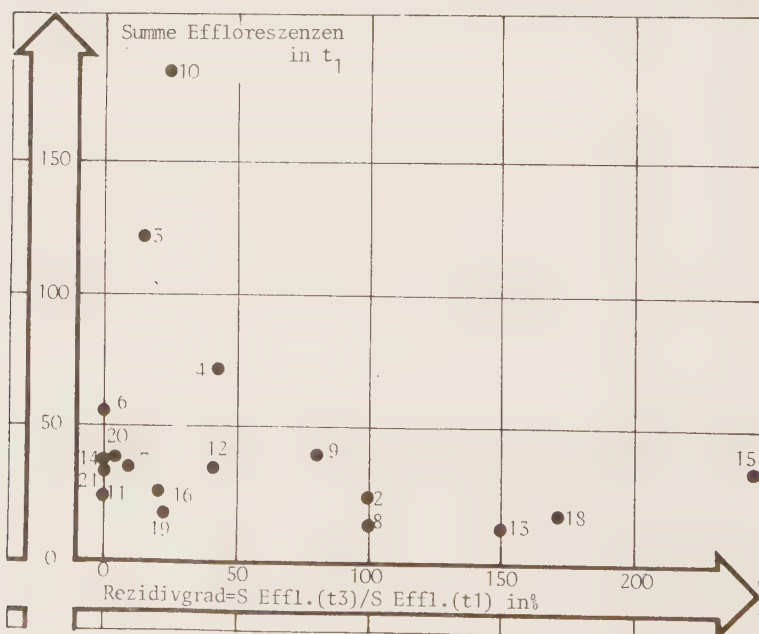
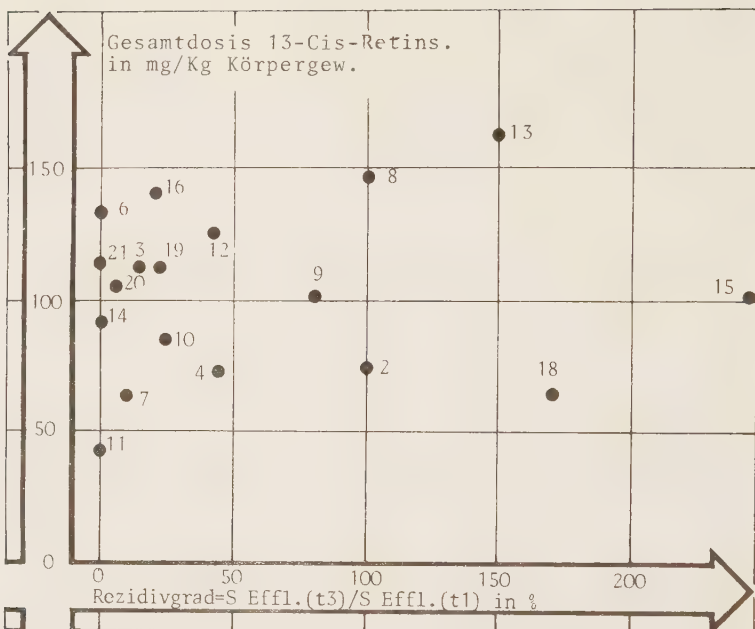
$$t_1(s_x = 40,0), \quad t_2(s_x = 2,6), \quad t_3(s_x = 22,6).$$

Aus den klinischen Daten allein lassen sich die großen Unterschiede im therapeutischen Erfolg der 13-Cis-Retinsäure nicht erklären. Weder zur Schwere des Befalls vor der Behandlung noch zur Dauer und Dosis der Therapie steht der Rezidivgrad in irgendeinem Zusammenhang (vgl. Abb. S.90).

Auch aus der Auswertung der Anamnesen waren keine Hinweise auf die Ursachen der Unterschiede im Krankheitsverlauf zu gewinnen.

Auffällig war lediglich, daß von den einzelnen Effloreszenzarten die in der Literatur dem Follikulitistyp 2 zugeschriebenen Knoten die größte Resistenz gegen die Behandlung zeigten (bei t_2 Rückgang der Knoten auf 8 % gegenüber Papeln 6 % und Pusteln 4 %) und langfristig am stärksten zum Rezidivieren neigten (bei t_3 Knoten 70 %, Papeln 29 % und Pusteln 34 % des Ausgangsniveaus).

So konnte von den 5 Patienten (24 %), deren Krankheitsbild in t_1 durch eine größere Zahl von Knoten gekennzeichnet war, nur einer endgültig geheilt werden, während bei den anderen 16 Patienten (76 %) die Heilungsrate immerhin bei 43 % lag.



6.2.1.3. Typische klinische Verläufe

Vergleicht man die Gesamtheit der Krankheitsverläufe hinsichtlich des spontanen Erfolgs und der Langzeitwirkung der Therapie, lassen sich im wesentlichen zwei unterschiedliche Typen feststellen.

Beim Verlaufstyp 1 (8 Patienten, 38 %) konnte auch langfristig ein vollständiges Verschwinden der Effloreszenzen festgestellt werden.

Beim Verlaufstyp 2 (13 Patienten, 62 %) war die Spontanreaktion (t_2) auf die 13-Cis-Retinsäure-Behandlung weniger homogen. Bei 4 Patienten (19 %) konnte kein vollständiges Verschwinden der Effloreszenzen erreicht werden.

Bei allen 13 Patienten traten nach 1-12 Monaten Rezidive auf, die indes nicht bei allen Patienten eine erneute Behandlung notwendig machten.

6.2.1.3.1. Verlaufstyp 1

Die 8 Patienten (38 %), denen die 13-Cis-Retinsäure-Therapie auch langfristige Heilung brachte, wiesen vor Behandlung (t_1) mit durchschnittlich 33,8 Effloreszenzen einen etwas unter dem Gesamtmittel (44,0) liegenden Wert auf. Auch die während der Therapie aufgenommene Gesamtmenge an 13-Cis-Retinsäure (Dauer $\times$ Dosis) lag mit 98,9 mg/kg Körpergewicht leicht unter dem Gesamtdurchschnitt (109,3).

Der Spontaneffekt der Therapie war gut. Die durchschnittliche Zahl der Effloreszenzen war am Ende der Therapie mit 0,8 deutlich unter dem Gesamtmittelwert (2,2).

Der Behandlungserfolg hielt bei allen Patienten an. Lediglich

bei drei Patienten kam es noch zu geringfügiger, sporadischer Effloreszenzbildung, die indes durch einfache Hautpflege-maßnahmen rückgängig gemacht werden konnte.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (t_3) war der Mittelwert der Gesamteffloreszenzen mit 1,75 außerordentlich gering (Gesamtmittelwert 17,0).

Eine erneute antibiotische oder 13-Cis-Retinsäure-Behandlung war bei keinem der Patienten erfolgt oder erforderlich geworden.

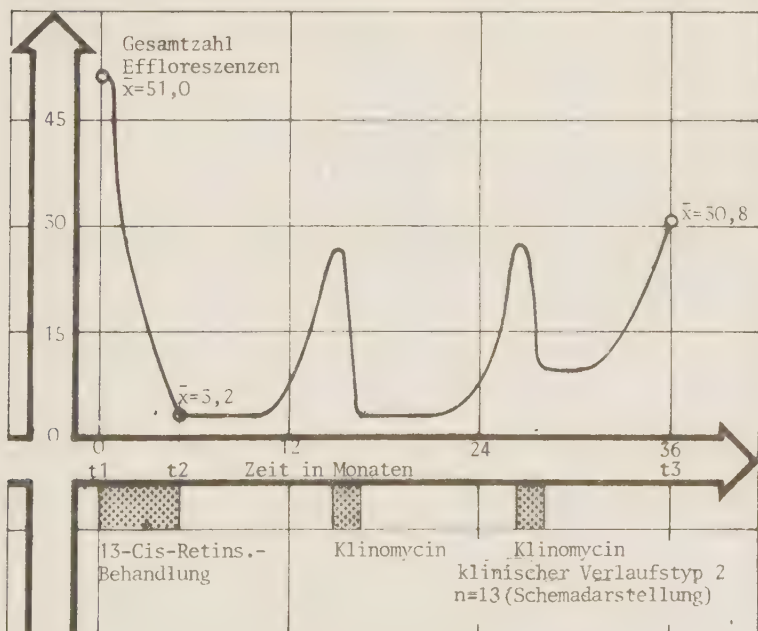
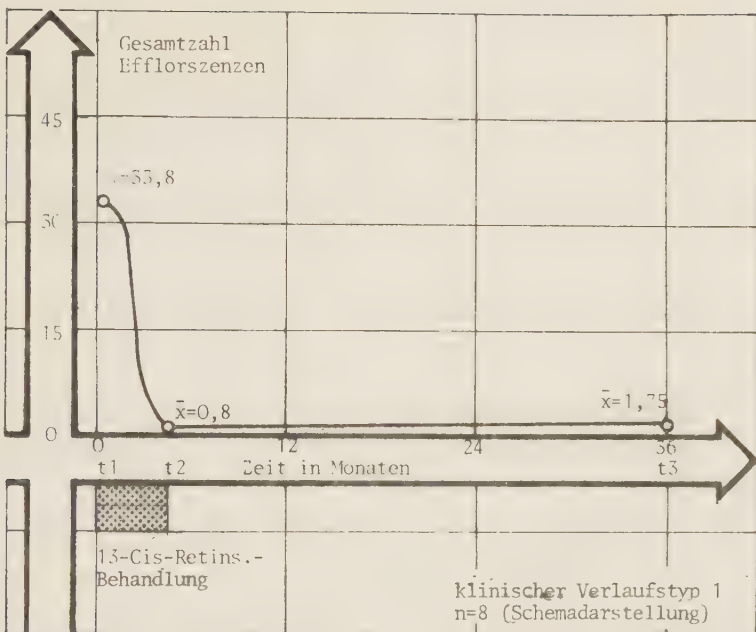
6.2.1.3.2. Verlaufstyp 2

Die 13 Patienten (62 %), bei denen Rezidive auftraten, wiesen vor der Behandlung (t_1) mit durchschnittlich 51 Effloreszenzen einen über dem Gesamtmittelwert (44) liegenden Befall auf.

Die durchschnittliche Therapiedauer lag mit 19,5 Wochen (Gesamtmittel 18,6 Wochen) ebenso wie die dabei verabreichte durchschnittliche Gesamtdosis 13-Cis-Retinsäure mit 115,8 mg/kg Körpergewicht (Gesamtmittel 109,3) geringfügig über den Mittelwerten.

Der Spontaneffekt der 13-Cis-Retinsäuretherapie war unterschiedlich. Bei 5 von 13 Patienten (38 %) verschwanden die Effloreszenzen vollständig, 4 Patienten (31 %) waren nahezu vollständig (1-4 Effl.) geheilt: Bei den anderen 4 Patienten (31 %) hingegen konnte eine gewisse Effloreszenzenzahl (6-8) die Therapie überdauern. Auch beim Verlaufstyp 2 indes war der spontane Erfolg der Therapie mit einer Reduktion von durchschnittlich 51 (t_1) auf 3,2 (t_2) Effloreszenzen, also auf 6 %, gut.

Auch das Rezidivverhalten war unhomogen. Die Dauer der Re-



Rezidivfreiheit schwankte zwischen 1 und 12 Monaten ($\bar{x} = 5,3$ Monate). Auch der Umfang, in dem die Effloreszenzen wieder-aufflammten, war unterschiedlich. Bei nur 2 von 13 Patienten (15 %) blieb die Beeinträchtigung so gering, daß keine erneute Therapie nötig wurde.

4 Patienten (31 %) wurden mit lokalen Aknemitteln behandelt.

5 Patienten (46 %) wurden einer erneuten Antibiotika-Therapie unterzogen.

4 Patienten (31 %) wurden nochmals mit 13-Cis-Retinsäure behandelt.

Drei von 13 Patienten (23 %) standen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (t_3) unter einer Antibiotika oder Isotretinoin-Therapie und waren infolgedessen weitgehend effloreszenzfrei. Die anderen 10 Patienten (77 %) zeigten Rezidive in unterschiedlichem Ausmaß. Vier von ihnen (40 %) hatten einen Rezidivgrad ($\text{Effl.zahl } t_3 / \text{Effl.zahl } t_1$) von unter 50 %. Bei drei von 10 Patienten (30 %) lag der Rezidivgrad zwischen 50 und 100 %. Die Patienten 13, 15 und 18 wiesen mit über 100 % eine Verschlechterung des Befundes gegenüber dem Ausgangspunkt vor Therapiebeginn auf. Bei diesen wurde eine erneute 13-Cis-Retinsäure-Therapie eingeleitet.

Generell gesehen jedoch war der Befund auch beim Verlaufstyp 2 zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung besser als vor der Therapie. Die durchschnittliche Effloreszenzzahl lag mit 30,8 bei 60 % des Ausgangsniveaus (51,0).

(Vgl. Abb. S. 93)

6.2.2. Bakteriologische Verlaufsbeobachtung

Aus den vor Therapiebeginn (t_1) und anlässlich der Nachuntersuchung (t_3) genommenen Pustel- und Hautabstrichen konnten folgende gramnegative Keime kultiviert werden:

Vor Therapiebeginn (t_1)

Keimart	Häufigkeit	Ort	lok. Häufigkeit	
Klebsiella sp.	14/21 67%	Gesichtshaut	10/21	48 %
		Nasenschleimh.	6/21	29 %
		Axilla	2/21	10 %
		Kapillitium	1/21	5 %
		Pustel	4/21	19 %
E.coli	7/21 33%	Gesichtshaut	3/21	14 %
		Nasenschleimh.	3/21	14 %
		Axilla	2/21	10 %
		Pustel	4/21	19 %
Enterobacter sp.	6/21 29%	Gesichtshaut	4/21	19 %
		Nasenschleimh.	2/21	10 %
		Kapillitium	1/21	5 %
		Pustel	2/21	10 %
Proteus sp.	5/21 24%	Gesichtshaut	4/21	19 %
		Nasenschleimh.	4/21	19 %
		Axilla	1/21	5 %
		Pustel	1/21	5 %
Pseudomonas sp.	2/21 10%	Gesichtshaut	1/21	5 %
		Nasenschleimh.	2/21	10 %
		Axilla	1/21	5 %
Citrobacter freundii	1/21 5 %	Nasenschleimh.	1/21	5 %

(Vgl. Abb. S. 97)

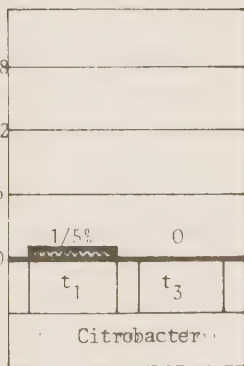
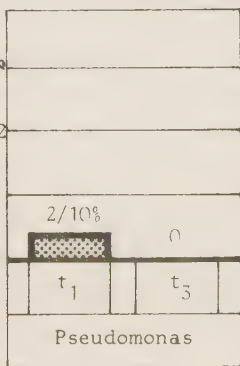
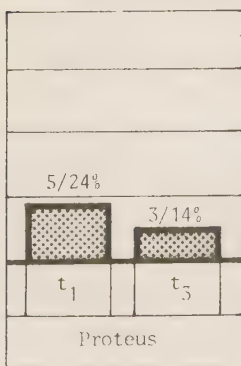
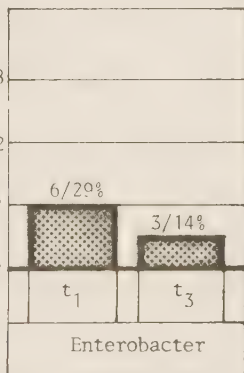
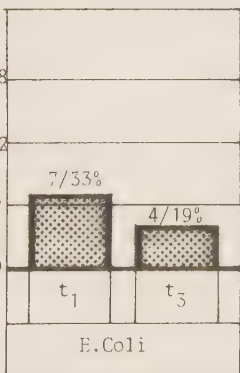
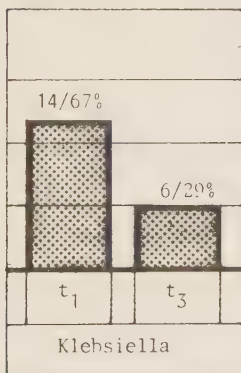
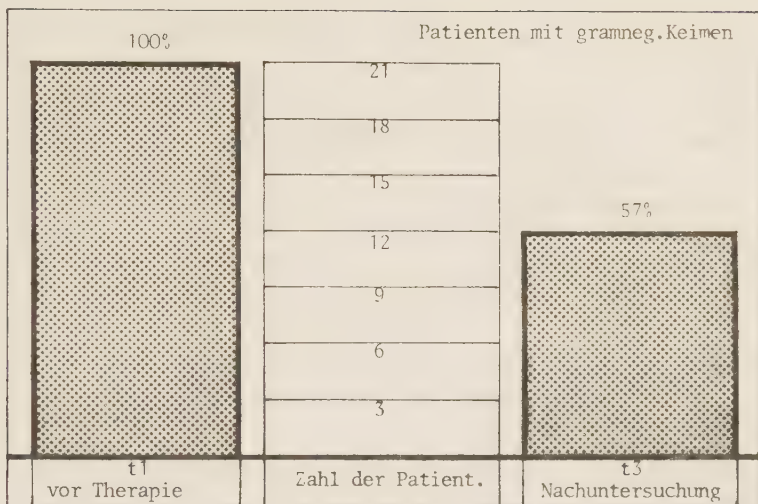
Nachuntersuchung (t_3)

Keimart	Häufigkeit	Ort	lok. Häufigkeit	
Klebsiella sp.	6/21 29%	Gesichtshaut	2/21	10%
		Nasenschleimh.	2/21	10%
		Axilla	2/21	10%
E.coli	4/21 19%	Gesichtshaut	2/21	10%
		Axilla	3/21	14%
		Pustel	2/21	10%
Enterobacter sp.	3/21 14%	Gesichtshaut	2/21	10%
		Axilla	1/21	5%
		Pustel	1/21	5%
Proteus sp.	3/21 14%	Nasenschleimh.	3/21	14%
		Axilla	1/21	5%

Die Zahl der Patienten, bei denen gramnegative Keime festgestellt werden konnten, ging von 21 (100 %) in t_1 auf 12 (57%) in t_3 zurück. (Vgl. Abb. Seite 97)

Der Zusammenhang zwischen der Nachweisbarkeit gramnegativer Keime in t_3 und dem Rezidivverhalten läßt sich wie folgt darstellen:

Rezidive	gramnegative Keime	Häufigkeit	
ja	nein	3/21	14%
ja	ja	10/21	48%
nein	ja	3/21	14%
nein	nein	5/21	24%



In 15 von 21 Fällen (72 %) korrelierte das Auftreten von Rezidiven mit der Nachweisbarkeit gramnegativer Keime. Daneben kam es in Ausnahmefällen auch zum Auftreten von Rezidiven ohne nachweisbare gramnegative Keimbesiedelung bzw. zur Nachweisbarkeit gramnegativer Keime, ohne daß der Patient Rezidive zeigte.

6.2.3. Immunologische Verlaufsbeobachtung

6.2.3.1. Zusammengefaßte Befunde der humoralen Immunität

Die Bestimmung der humoralen Immunparameter wurde vor Therapiebeginn (t_1) und anlässlich der Nachuntersuchung (t_3) durchgeführt. Die hierbei festgestellten immunologischen Abweichungen stimmten weitgehend überein.

18 von 21 Patienten (86 %) wiesen bei den Parametern der humoralen Immunität Abweichungen vom Normbereich auf.

Die Zahl der abweichenden Parameter lag bei den einzelnen Patienten zwischen 0 und 5. Der Umfang der Störungen der humoralen Immunität war also unterschiedlich (vgl. Tab. S. 101).

Am häufigsten waren Abweichungen beim Gesamtkomplement (7 Erniedrigungen, 4 Erhöhungen, 11/21, 52 %) zu verzeichnen. Eine Erniedrigung des Alpha-1-Antitrypsins wiesen 7 von 21 Patienten (33 %) auf. IgE und C3 waren jeweils bei 6 Patienten (29 %) erhöht. Bei 5 Patienten (24 %) wich der IgM-Wert vom Normbereich ab (4 Erniedrigungen, 1 Erhöhung) (vgl. Tabellen S. 100-101).

Detaillierte Zusammenhänge mit dem klinischen Verlauf ließen sich jedoch nicht nachweisen. Die Schwere der Erkrankung (Befund t_1) und das Rezidivverhalten (Befund t_3) standen in keinem erkennbaren Zusammenhang zum Umfang der immunologischen Störung oder zu spezifischen Abweichungen einzelner Parameter.

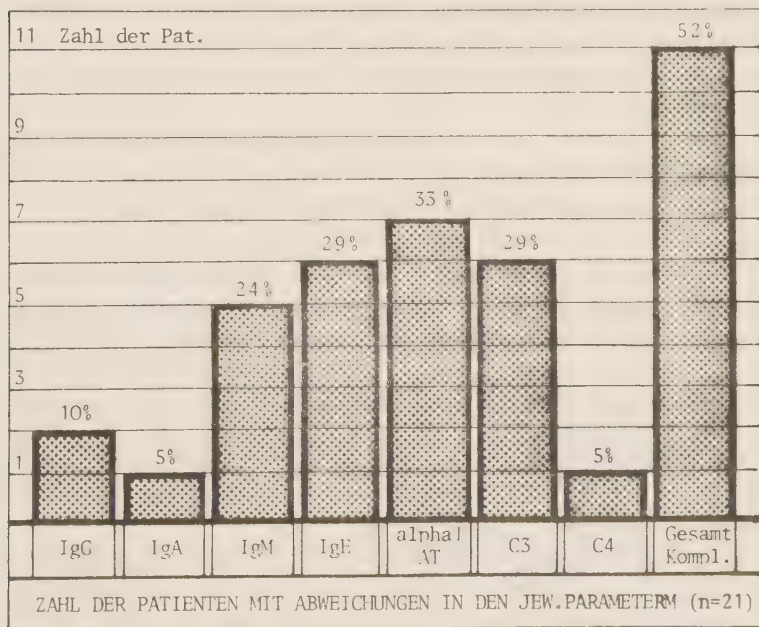
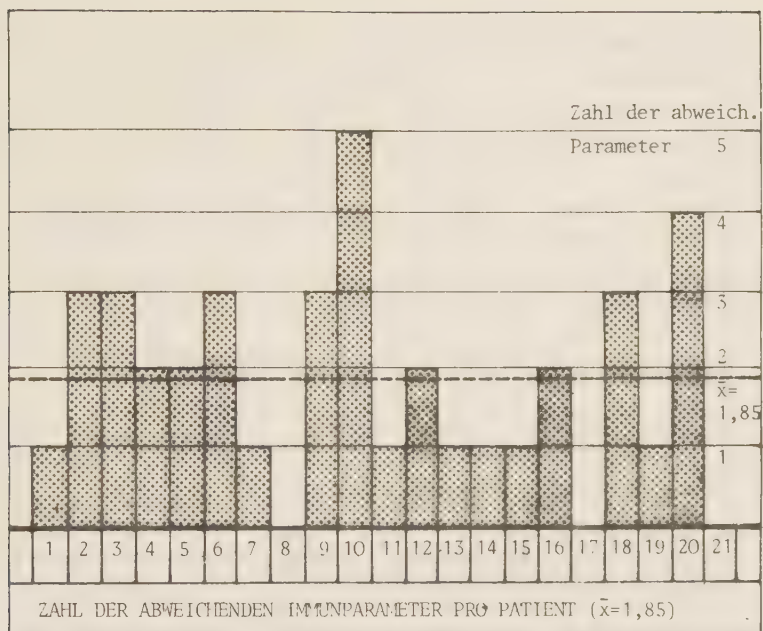
Insbesondere ergab ein Vergleich der beiden beschriebenen klinischen Verlaufstypen (siehe 6.2.1.3.) keine signifikanten Unterschiede bei den abweichenden Immunparametern.

ABWEICHUNGEN DER IMMUNWERTE BEI DEN EINZELN-PATIENTEN

↓ vor Ther. erniedr. ↓ Nachunters. erniedr.

↑ vor Ther. erhöht ↑ Nachunters. erhöht

	IgG	IgA	IgM	IgE	alpha 1-A.T.	C3	C4	Gesamt komp.
Pat. 1			↓ ↓					
2		↓ ↓			↓			↓ ↓
3			↓ ↓			↑ ↑		↓ ↓
4				↑ ↑				↓ ↓
5			↑ ↑			↑ ↑		
6			↓ ↓	↑				↑ ↑
7				↑ ↑				
8								
9	↑				↓ ↓	↑		
10	↑			↑ ↑		↑ ↑	↑ ↓	↑ ↑
11					↓			
12						↑ ↑		↑ ↑
13								↓ ↓
14					↓ ↓			
15								↑ ↑
16					↓			↓
17								
18				↑ ↑	↓ ↓			↓ ↓
19								↓
20			↓ ↓	↑ ↑	↓ ↓	↑		
21								



So waren im Einzelfall bei Patienten mit Rezidiven keine Abweichungen der humoralen Immunwerte nachweisbar (Pat. 8), während andererseits Patienten trotz abweichender Immunwerte rezidivfrei blieben (Pat. 6, 20).

6.2.3.2. Zusammengefaßte Befunde der zellulären Immunität

6.2.3.2.1. Der Intrakutantest

Der Intrakutantest erbrachte folgende Ergebnisse:

	Sofortreaktivitätszahl SoR		Spätreaktivitätszahl SpR	
	t_1	t_3	t_1	t_3
Summe	15	21	56	50
$\bar{x}$	0,71	1,00	2,67	2,38

Dabei ließen sich folgende, auf Störungen des Immunstatus hinweisende, Befunde feststellen:

- In t_1 zeigten 6 Patienten (29 %), in t_3 11 Patienten (52 %) eindeutige "irreguläre" Sofortreaktionen.
- In t_1 zeigten 8 Patienten (38 %) eine geschwächte Spätreaktion. Von diesen zeigten 2 gar keine Spätreaktion, die übrigen 6 Patienten reagierten nur auf ein Antigen. In t_3 zeigten 10 Patienten (48 %) eine geschwächte Spätreaktion. Von diesen zeigten 2 gar keine Spätreaktion, die übrigen 8 Patienten reagierten nur auf ein Antigen.

	Sofortreaktion		keine Spätreaktion		eine Spätreaktion	
t ₁	6/21	29 %	2/21	10 %	6/21	29 %
t ₃	11/21	52 %	2/21	10 %	8/21	38 %

Insgesamt waren bei 17 von 21 Patienten (81 %) auf Störungen des Immunsystems hinweisende Befunde im Intrakutantest zu verzeichnen.

6.2.3.2.2. Die T- und B-Lymphozyten

Vor Therapiebeginn (t₁) erfolgte die Lymphozytenbestimmung mit Hilfe der Immunfluoreszenz-Methode und des Rosettentests. Es konnten nur bei 14 von 21 Patienten (67 %) verwertbare Ergebnisse gewonnen werden.

Von diesen wiesen 10 (71 %) einen erniedrigten Wert für die T-Lymphozyten auf, der bei 4 Patienten (29 %) mit erhöhten Werten für die B-Lymphozyten einherging. Ein Patient (7 %) zeigte einen im Normbereich liegenden T-Lymphozyten-Wert und leicht erhöhten B-Lymphozyten-Wert.

Die typische T-Lymphozyten-Erniedrigung und wenn auch nicht so deutliche B-Lymphozytenerhöhung wird auch in den arithmetischen Mittelwerten für die einzelnen immunologischen Zellmarker deutlich:

E _{AET} -Rosettenbildung:	$\bar{x}$ = 38,6 %
Immunfluoreszenz (Membran) Ig polyval:	$\bar{x}$ = 19,8 %
Zytotoxizitätstest T-Antigen (1 : 32):	$\bar{x}$ = 45,0 %

Bei der Nachuntersuchung t₃ wurden die T- und B-Lymphozyten mit Hilfe monoklonaler Antikörper bestimmt. Diese Methode erlaubt neben der generellen quantitativen Erfassung eine differenzierte Analyse des Lymphozytenstatus, insbesondere eine Aufgliederung der T-Lymphozyten in Unterklassen wie T-Helfer und T-Suppressorzellen.

Es konnten bei 20 von 21 Patienten (95 %) verwertbare Daten gewonnen werden. Von diesen wiesen 10 (50 %) erniedrigte T-Lymphozyten-Werte auf, die bei 3 Patienten (15 %) mit erhöhten Werten für die B-Lymphozyten einhergingen.

Bei normalem T-Lymphozyten-Gesamtwert zeigten 2 Patienten (10 %) einen erniedrigten und ein Patient (5 %) einen erhöhten B-Lymphozyten-Wert.

Im Gesamtwert der T- und B-Lymphozyten lagen 7 Patienten (35 %) im Normbereich.

Daß die Gesamtwerte für die T- und B-Lymphozyten im Vergleich zu t_1 in geringerem Umfang von den Normbereichen abwichen, wird auch an den arithmetischen Mittelwerten für die Reaktion mit den entsprechenden monoklonalen Antikörpern deutlich:

$$\text{OKT 3: } \bar{x} = 58,5 \quad (\text{Norm } 67 \pm 10)$$

$$\text{Ly 2: } \bar{x} = 14,4 \quad (\text{Norm } 10 - 20)$$

Die T-Lymphozyten-Erniedrigung war also erheblich weniger ausgeprägt als in t_1 . Bei den B-Lymphozyten war insgesamt gesehen keine signifikante Abweichung vom Normbereich festzustellen.

Zieht man die in t_3 aufgrund der spezifischen Methode gewonnenen Werte der T-Lymphozyten-Subpopulation in die Betrachtung mit ein, läßt sich die Beurteilung des Lymphozytenstatus folgendermaßen differenzieren:

Bei den T-Helfer-Zellen (OKT 4) zeigten 6 Patienten (30 %) vom Normbereich abweichende Werte auf. Der arithmetische Mittelwert lag für diesen Parameter mit $\bar{x} = 39,2$ im unteren Teil des Normbereichs (44 ± 8).

Bei den T-Suppressor-Zellen (OKT 8) waren bei 8 Patienten (40 %) abweichende Werte zu verzeichnen. Der Mittelwert lag mit $\bar{x} = 22,4$ im oberen Teil des Normbereichs (18 ± 6).

Diese Verschiebungen spiegeln sich auch in der Relation von Helfer- zu Suppressor-T-Zellen, die bei 11 Patienten (55 %))

T- UND B-LYMPHOZYTEN - BEFUNDE							
erniedrigt erhöht normal kein verwertbarer Befund							
vor Therapiebeginn			Nachuntersuchung				
t ₁		t ₁	t ₃		Helfer-	Suppr.	Helfer-
Pat.	T-Lymph.	B-Lymph.	T-Lymph.	B-Lymph.	T-Lymph.	T-Lymph.	Suppr. T
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							

unter der Norm ($1,9 \pm 0,2$) blieb, bei nur 4 Patienten (20 %) im Normbereich, bei 5 Patienten (25 %) hingegen darüber lag.

Unter Berücksichtigung dieser differenzierten Daten wies nur 1 Patient (Pat. 20) (5 %) unauffällige T- und B-Lymphozyten-Werte auf. (Vgl. Abb. S. 105)

Faßt man die Befunde der humoralen und zellulären Immunität zusammen, kommt man zu folgenden Ergebnissen:

- Alle 21 Patienten wiesen in wenigsten einem der beiden Bereiche Abweichungen von den Normwerten auf.
- Störungen im Bereich der zellulären Immunität waren bei allen 21 Patienten zu verzeichnen (100 %). Diese manifestierten sich bei 2 Patienten (10 %) nur im Intrakutantest, bei 3 Patienten (14 %) nur im Lymphozytenstatus, in der überwiegenden Zahl der Fälle jedoch in beiden Untersuchungen (16 Patienten 76 %).
- Bei den Parametern der humoralen Immunität ergaben die Untersuchungen bei 19 Patienten (90 %) abweichende Werte.
- Bei 19 Patienten (90%) waren sowohl bei der zellulären als auch bei der humoralen Immunität Abweichungen zu verzeichnen .

7. DISKUSSION

Unter Gramnegativer Follikulitis wird eine erstmals von Fulton et al. (31) gegenüber der Acne vulgaris differenzierte, durch Gramnegative Stäbchenbakterien verursachte Erkrankung des Follikelapparates der menschlichen Haut verstanden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden 21 Patienten mit diesem Krankheitsbild, die in den Jahren 1980/81 an der Dermatologischen Klinik der Universität München mit 13-Cis-Retinsäure behandelt worden waren, nach Ablauf von 2-3 Jahren einer umfassenden Nachuntersuchung unterzogen. Neben einer gründlichen Anamnese wurden dabei klinische, bakteriologische und immunologische Befunde erhoben.

Hauptziele dieser Verlaufsbeobachtung waren, die langfristige Wirksamkeit der 13-Cis-Retinsäure bei der Therapie der Gramnegativen Follikulitis zu überprüfen und zur Klärung der Entstehung dieser Erkrankung beizutragen.

7.1. ÄTIOLOGIE

Das übliche ätiologische Konzept, das die Gramnegative Follikulitis als Folge einer langandauernden antibakteriellen bzw. antibiotischen Aknetherapie erklärt, welche die bakterielle Besiedlung der Haut zu Gunsten gramnegativer Keime verändert, schien durch die anamnestischen Angaben der Patienten zunächst bestätigt zu werden (26, 31, 56, 69, 84).

Bei 17 Patienten (81 %) war der Gramnegativen Follikulitis eine Antibiotika-Therapie vorangegangen, die übrigen 4 Patienten (19 %) waren lokal mit desinfizierenden Substanzen wie Panoxyl oder Benzoylperoxid behandelt worden; bei 18 Patienten (86 %) waren die Beschwerden von einer im Pubertätsalter einsetzenden Akne eingeleitet worden. Alle 21 Patienten wiesen Seborrhoe der Gesichts- und Kopfhaut auf.

Jedoch fehlte bei immerhin 5 Patienten (24%) zumindest einer der primär disponierenden Faktoren (Akne und Antibiotika-Therapie). So trat die Gramnegative Follikulitis bei 3 Patienten (14 %) ohne vorausgehende Akne und in einem höheren Alter auf.

Dies führt dazu, die Diskussion der Ursachen einer Gramnegativen Follikulitis über den simplen Kausalzusammenhang : Antibiotische Langzeitbehandlung einer Akne - Entwicklung einer Gramnegativen Follikulitis hinaus zu erweitern.

Schon Neubert (77, 78) hatte die Untersuchung des Immunstatus von Follikulitis-Patienten dazu veranlaßt, neben den bekannten Faktoren (Seborrhoe, Keimselektion und Immunsuppression durch Antibiotika) auch immunologische Störungen für das Auftreten dieser Erkrankung verantwortlich zu machen.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden bei den 21 Patienten sowohl vor Therapiebeginn (t_1) als auch anläßlich der Nachuntersuchung (t_3 2-3 Jahre später) folgende immunologische Daten bestimmt:

Quantitative Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgA, IgM, IgE, der Komplementbestandteile C3, C4, der hämolytischen Aktivität des Gesamtkomplements und des Alpha-1-Antitrypsins, ein Intrakutantest mit Recall-Antigenen sowie die Bestimmung der T- und B-Lymphozyten.

Auf eine Untersuchung hinsichtlich möglicher Störungen der Granulozytenfunktionen wurde verzichtet, weil hier bei einer Pilotstudie an 10 Patienten keine wesentlich Beeinträchtigung nachweisbar gewesen war.

Trotz gewisser methodischer Mängel - zu t_1 lagen nur für 14 Patienten (67 %) brauchbare Befunde des Lymphozytenstatus vor, die unterschiedlichen Methoden der Lymphozytenbestimmung in t_1 und t_3 erschwerten eine Vergleichbarkeit dieser Befunde - konnten Neuberts Beobachtungen (77, 78) eindeutig bestätigt werden.

Bei allen Patienten waren Störungen im Bereich der zellulären Immunität nachweisbar, die sich in der überwiegenden Zahl der Fälle (16 Pat., 76 %) sowohl im Intrakutantest, als auch bei den Lymphozytenwerten manifestierten.

Bei 19 Patienten (90 %) gesellten sich anhand der Werte für die Ig-Klassen, des Gesamtkomplements, der Komplementsbestandteile C3, C4 oder des Alpha-1-Antitrypsins nachweisbare Defekte im Bereich der humoralen Immunität hinzu.

Am häufigsten waren von der Norm abweichende Befunde beim Gesamtkomplement (11/21, 52 %), eine Erniedrigung des Alpha-1-Antitrypsins (7/21, 33 %) und eine Erhöhung der IgE und C3 Werte (je 6/21, 29 %) zu verzeichnen.

Ferner waren die Erniedrigung der T-Lymphozytenwerte (t_1 : 10/14, 71 %; t_3 : 10/20, 50 %) und die leider nur in t_3 mit Hilfe monoklonaler Antikörper feststellbaren Abweichungen im Verhältnis von Helfer-T- zu Suppressor-T-Zellen (16/20, 80 %) auffällig.

Dies deckt sich im wesentlichen mit den schon von Neubert (77, 78) gemachten Beobachtungen.

Ein für die Entstehung einer Gramnegativen Follikulitis spezifischer Immundefekt konnte indes nicht ermittelt werden. Dies könnte möglicherweise in der Auswahl der immunologischen Parameter begründet sein, die natürlich keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben kann. So könnte etwa die des öfteren feststellbare, erniedrigte hämolytische Gesamtkomplementsaktivität auf bisher leider nicht abklärbare, genetisch determinierte Komplementdefekte hinweisen.

Generell wird die Hypothese einer Beteiligung immunologischer Defekte bei der Entstehung der Gramnegativen Follikulitis durch die vorliegende Untersuchung erhärtet.

Neuberts Forderung, einer antibiotischen Langzeittherapie eines Aknepatienten eine immunologische Untersuchung vorausgehen zu lassen (77) und daraufhin in immunologisch entsprechend

determinierten Fällen durch therapeutische Zurückhaltung das Entstehen einer Gramnegativen Follikulitis möglicherweise zu verhindern, gewinnt damit an Bedeutung.

7.2. VERLAUFSBEOBACHTUNG

Die Wirksamkeit der 13-Cis-Retinsäure in der Behandlung auch schwerster Akne-Formen wurde nach Kligman et al. 1969 (49) in einer Vielzahl von Studien beschrieben (47, 59, 86, 87, 88, 106, 107, 108). Diese beruht vor allem auf einer Hemmung der Talgproduktion (47, 54, 59, 85, 86, 88, 103, 106, 107), der antiinflammatorischen Wirkung (76, 79, 86, 87, 88, 106, 107), der Beeinflussung der Differenzierung keratinisierender Epithelien (86, 88) sowie der Reduktion der Keimzahlen auf der Haut (47, 59, 108). Nachdem sich Antibiotika-Gaben in der Behandlung der Gramnegativen Follikulitis als problematisch erwiesen hatten (3, 11, 31, 56, 79, 83, 84), wurde von Neubert und Plewig (76) sowie von Jones et al. (41) Isotretinoin in der Behandlung der Gramnegativen Follikulitis eingesetzt.

Im Zentrum der vorliegenden Untersuchung stand die Frage nach der Wirksamkeit der 13-Cis-Retinsäure in der Therapie der Gramnegativen Follikulitis auch über einen längeren Zeitraum hinweg, d. h. die Beeinflussung der klinischen, bakteriologischen und immunologischen Befunde durch die Isotretinoin-Behandlung.

Klinik:

Die Kontrolle des klinischen Verlaufs erfolgte anhand einer Zählung der Effloreszenzen beim jeweiligen Patienten. Vor Therapiebeginn (t_1) lag der Mittelwert der Gesamteffloreszenzen bei 44 ($s_x = 40$). Nach der 13-Cis-Retinsäure-Behandlung (Dauer $\bar{x} = 18,6$ Wochen, Gesamtdosis $\bar{x} = 109,3$ mg/kg Körpergewicht) (t_2) war bei allen 21 Patienten eine wesentliche Ver-

besserung des Zustandes zu verzeichnen. Der Mittelwert der Gesamteffloreszenzen lag bei 2,2 ($s_x = 2,6$). Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (t_3), also 2-3 Jahre später, lag er mit 17,0 ($s_x = 22,6$) immer noch bei nur 39 % des Ausgangswertes (t_1).

Indes unterschieden sich die Fälle hinsichtlich der Dauer der Rezidivfreiheit und dem Grad des Wiederaufflammens der Effloreszenzen erheblich. Dabei stand das Rezidivverhalten in keinem Zusammenhang zur Schwere des Befalls vor Therapiebeginn, zur Dauer und Dosis der Therapie oder zu speziellen Anamnese-Daten. Auffällig war lediglich, daß von den Effloreszenzarten die in der Literatur dem Follikulitistyp 2 (28, 56, 76, 77, 83, 84) zugeschriebenen Knoten die größte Resistenz gegen die Behandlung zeigten.

Dabei konnten zwei prinzipielle Verläufe festgestellt werden:

Bei 8 Patienten (38 %) war auch langfristig ein vollständiges Verschwinden der Effloreszenzen zu beobachten.

Bei den übrigen 13 Patienten traten trotz guter Spontanansprache auf die Therapie nach 1-12 Monaten ($\bar{x} = 5,3$ Monate) Rezidive auf und machten eine erneute Behandlung mit Antibiotika (5/13), 13-Cis-Retinsäure (4/13) oder lokalen Aknemitteln (4/13) notwendig. Im Mittel war jedoch auch bei dieser Gruppe der Befund zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung besser als vor Therapiebeginn (Σ Effloreszenzen $\bar{x}$: $t_1 = 51,0$, $t_2 = 30,8$).

Insgesamt gesehen brachte also die Anwendung von 13-Cis-Retinsäure gegenüber Antibiotika einen wesentlich günstigeren klinischen Verlauf. Die aus der Akne-Therapie bekannte Wirksamkeit des Isotretinoin (47, 59, 86, 87, 88, 106, 107, 108) konnte in der Behandlung der Gramnegativen Follikulitis bestätigt werden.

Dabei darf die Heilungsrate von 38 % nicht allzu wörtlich genommen werden. Die Zahl der mit 13-Cis-Retinsäure behandelten, zur Nachuntersuchung einbestellten Gramnegativen Follikulitis-Patienten geht mit 35 über den dieser Arbeit zugrunde liegenden Kreis von 21 erschienenen hinaus. Dabei liegt die Vermutung nahe, daß die Bereitschaft, sich einer Nachuntersuchung zu unterziehen, bei den vollständig geheilten Patienten geringer, das Patientengut also in gewissem Umfang vorselektiert war. Der Erfolg der 13-Cis-Retinsäure-Therapie könnte also größer gewesen sein, als er sich in dieser Untersuchung darstellt.

Bakteriologie

An gramnegativen Keimen wurden vor Therapiebeginn (t_1) in Pustel- und Hautabstrichen vor allem *Klebsiella* sp. (14/21, 67 %), *E.coli* (7/21, 33 %), *Enterobacter* sp. (6/21, 29 %) und *Proteus* sp. (5/21, 24 %) festgestellt. Diese werden auch in der Literatur als Erreger der Gramnegativen Follikulitis beschrieben (31, 56, 58, 68, 83, 84). Bei der Nachuntersuchung waren noch bei 12 Patienten (57 %) gramnegative Bakterien nachweisbar: *Klebsiella* sp. 6/21, 29 %; *E.coli* 4/21, 19 %; *Enterobacter* sp. 3/21, 14 %; *Proteus* sp. 3/21, 14 %.

Die aus der Akne-Therapie bekannte keimreduzierende Wirkung der 13-Cis-Retinsäure (47, 59, 108) bestätigte sich auch in der Behandlung der Gramnegativen Follikulitis. Wie die relativ hohe Zahl an Patienten ohne nachweisbare gramnegative Keime in t_3 zeigt, besitzt das Isotretinoin wohl nicht die keimselektionierende Wirkung von Antibiotika, die zu ökologischen Umschichtungen der Bakterienbesiedlung der Haut zugunsten gramnegativer Bakterienstämme führt (26, 31, 39, 56, 60, 69, 83).

Immunologie

Die bei allen Patienten zu beobachtenden, in 7.1. beschriebenen Störungen der humoralen und zellulären Immunität wurden durch die Isotretinoin-Therapie nicht signifikant beeinflusst. Die weitgehende Übereinstimmung der abweichenden Parameter für die humorale und zelluläre Immunität des jeweiligen Patienten in t_1 und t_3 läßt auf eine schon von Neubert et al. (77, 78) vermutete konstitutionell bedingte Immunstörung schließen.

Zusammenhänge zwischen immunologischer Störung und klinischem Verlauf ließen sich nicht nachweisen.

Die Schwere der Erkrankung (t_1) und das Rezidivverhalten (t_3) standen in keinem signifikanten Zusammenhang zum Umfang der immunologischen Störung oder zu spezifischen Abweichungen einzelner Parameter.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit ist eine Verlaufsbeobachtung von 21, an Gramnegativer Follikulitis erkrankten Patienten, die in den Jahren 1980/81 mit 13-Cis-Retinsäure behandelt worden waren. Diese erfolgte auf Grundlage einer umfassenden Anamnese, sowie klinischer, bakteriologischer und immunologischer Untersuchungen, die vor Therapiebeginn, nach Abschluß der Therapie und bei einer Nachuntersuchung, 2-3 Jahre später, durchgeführt wurden.

Eingeleitet wird die Arbeit durch eine zusammengefaßte Darstellung der Literatur zur Klinik, Ätiologie und Therapie der Gramnegativen Follikulitis, der Wirkung von Antibiotika auf die Flora der menschlichen Haut sowie der für die Beurteilung der immunologischen Befunde notwendigen Grundlagen (1.-4.).

Nach einer Beschreibung des Patientenguts sowie der verwendeten Methodik (5.) werden die Daten der klinischen, bakteriologischen und immunologischen Untersuchung zunächst für den einzelnen Patienten dargestellt (6.1.).

Diese werden dann miteinander verglichen und statistisch ausgewertet. Die Ergebnisse werden in Form einer zusammengefaßten Verlaufsbeobachtung der 21 Patienten festgehalten (6.2.), mit der Literatur verglichen und diskutiert (7.). Sie lassen folgende Schlußfolgerungen zu:

- Wie in der Literatur beschrieben (26, 31, 56, 69, 84) war bei den von uns untersuchten an Gramnegativer Follikulitis erkrankten Patienten eine systemische antibakterielle oder antibiotische Aknetherapie durchgeführt worden.
- Daneben sind wohl - wie schon von Neubert et al. (77, 78) vermutet - immunologische Störungen an der Entstehung

der Erkrankung beteiligt. Diese waren bei allen 21 Patienten zu verzeichnen.

- Ein für die Entstehung der Gramnegativen Follikulitis spezifischer Immundefekt war nicht zu ermitteln.
- Die aus der Akne-Therapie bekannte Wirksamkeit der 13-Cis-Retinsäure (38, 47, 49, 59, 86, 88, 106, 107) konnte für die Behandlung der Gramnegativen Follikulitis bestätigt werden. Von den 21 Patienten waren 8 (38 %) noch nach Ablauf von 2-3 Jahren rezidivfrei. Auch bei den übrigen 13 Patienten war insgesamt gesehen eine Besserung der klinischen und bakteriologischen Befunde zu verzeichnen.
- Die immunologischen Störungen wurden durch die Isotretinoin-Therapie nicht signifikant beeinflusst.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALOMAR, A. et al.
Pseudomonas folliculitis
in: Cutis, vol. 30. Sept. 1982, pp. 405-409
2. AMMAN, A.J., FUDENBERG, H.H.
Immunodeficiency diseases.
in: Basic and clinical immunology (ed: H.H. Fudenberg, D.P. Stites, J.L. Caldwell, J.V. Wells), Lange Medical publications Los Altos, California 1976
3. ASHORN, R. et al.
Evaluation of delayed type immune reactivity in patients with acne vulgaris
in: Acta Dermatovener (Stockholm) 60, 1980, pp. 333-336
4. BECKMANN, G., BECKMANN, L., LIDEN, S.
Association between psoriasis and alpha-1-antitrypsin deficiency gene Z
in: Acta Dermatovener (Stockholm) 60, 1979, pp. 163-164
5. BEER, P.
Untersuchungen über die Wirkung der Vitamin-A-Säure
in: Dermatologica 124, 1962, pp. 192-195
6. BELLANTI, J.A.
Immunology
in: Jama, vol. 247, June 4, 1982, No. 21, pp. 2957-2959
7. BERG, P.A.
Kurze Physiologie der Immunreaktion
in: Med.Klin. 74, 1979, pp. 973-982

8. BERTRAMS, J., RITTNER, C.
Der HLA-Komplex
in: Deutsche med. Wschr. 106, 1981, pp. 952-958
9. BHAN, Atul K. et al.
Location of T-cell and major histocompatibility complex antigens in the human thymus
in: J Exp Med, vol. 152, Oct. 1980, pp. 771-782
10. BLANK, I.H., DAWES, R.K.
The water content of the stratum corneum IV. The importance of water in promoting bacterial multiplication on cornified epithelium
in: J Invest Dermatol 31, 1958, pp. 141-145
11. BOLLAG, W., HANCK, A.
From vitamin A to retinoids.
Modern trends in the field of oncology and dermatology
in: Acta Vitaminol Enzymol (Milano), 31, 1977
pp. 113-123
12. BOLLAG, W.
From vitamin A to retinoids.
Chemical and pharmacological aspects
in: ORFANOS, C.E. et al.: Retinoids - advances in basic research and therapie. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1981, pp. 5-11
13. BRANDIS, H. (Niederländische Gesellschaft für Immunologie)
Einführung in die Immunologie
G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1972, pp. 39-49
14. BRANDRUP, F., ØSTERGAARD, P.
Alpha-1-antitrypsin deficiency associated with persistent cutaneous vasculitis
in: Arch Dermatol, vol 114, June 1978, pp. 921-924

15. BRANDRUP, F., LANGE-WANTZIN, G., THOMSEN, K.
Perioral pustular eruption caused by candida
albicans
in: Br J Dermatol 105, 1981, pp. 327-329
16. BREARD, J. et al.
A monoclonal antibody reactive with human
peripheral blood monocytes
in: The Journal of Immunology, vol. 124,
No. 4, April 1980, pp. 1943-1948
17. BREIT, S.N. et al.
Familial occurrence of alpha-1-antitrypsin
deficiency and Weber-Christian disease
in: Arch Dermatol, vol. 119, March 1983,
pp. 198-202
18. BRODY, N.
Laboratory tests to evaluate the immune system
in: International J Dermatol, vol. 20, June 1981
pp. 301-313
19. BUCKLEY, R.H.
The functions and measurement of human B- and
T-lymphocytes
in: J Invest Dermatol 67, 1976, pp. 381-390
20. BURKHART, C.G., SHAPIRO, R.
Pseudomonas folliculitis - development after the
home use of personal whirlpool Spa
in: Cutis, vol 25, June 1980, pp. 642-643
21. BYROM, N.A., TIMLIN, D.M.
Immune status in atopic eczema: a survey
in: Br J Dermatol 100, 1979, pp. 491-498

22. CROVATO, F., REBORA, A.
Alpha-1-antitrypsin deficiency
in: Arch Dermatol, vol. 113, Feb. 1977, p. 236
23. DJAWARI, D., HANEKE, E.
Zellulärer Immundefekt bei Pyodermia chronica
sinificans
in: Akt.Dermatol.5, 1979, pp. 237-241
24. EBERLE, F., ADLER, G., ROTH, S.L.
Pyodermia fistulans sinifica und kongenitaler
ALPHA-1-ANTITRYPSINMANGEL
in: Der Hautarzt 31, 1980, pp. 100-104
25. ELIAS, W.
Retinoids, cancer and the skin
in: Arch Dermatol 117, 1981, pp. 160-180
26. EVANS, Z.A. et al.
Ecological influence of Hexachlorophene on
skin bacteria
in: J Invest Dermatol 60, 1973, pp. 207-214
27. FAUCI, A.S.
The revolution on clinical immunology
in: Jama, Dec.4,1981, vol.346, No. 22,
pp. 2567-2572
28. FEIBLEMAN, C.E., RASMUSSEN, J.E.
Gram-negative-acne
in: Cutis, vol. 25, Feb. 1980, pp. 194-199
29. FISCHER, R.
Allgemeine Immunologie und Immunpathologie
in: M. Eder, P. Gedigk: Lehrbuch der allgemeinen
Pathologie und der pathologischen Anatomie
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
1975, pp. 175-202

30. FRENZEL, U.
Soforttyp-Reaktionen im Intrakutantest mit
Recall-Antigenen (Dissertation)
München 1982
31. FULTON, J.E. et al.
Gram-negative Folliculitis in acne vulgaris
in: Arch Derm-vol. 98, Oct. 1968, pp. 349-353
32. GLINSKI, W. et al.
Defective function of T-lymphocytes in psoriasis
in: J Invest Dermatol 70, 1978, pp. 105-110
33. GOWLAND, G.
Cellular immunity to p.acnes in the normal
population and patients with acne vulgaris
in: Br J Dermatol 99 (1), jul. 1978, pp. 43-47
34. HANEKE, E., MEINHOF, W.
Levamisol zur Behandlung therapieresistenter
Follikulitiden
in: Z.Hautkr.52 (13), 1977, pp. 688-690
35. HEILGEMEIR, G.P., BRAUN-FALCO, O. et al.
Einfluß der 13-Cis-Retinsäure auf das Trichogramm
beim Menschen
in: Der Hautarzt, 33, 1982, pp. 533-536
36. HERSLE, K., MOBACKEN, H., MÖLLER, A.
Chronic non-scarring folliculitis of the scalp
in: Acta Dermatovener (Stockholm) 59, 1979
pp. 249-253
37. HOBBS, J.R., HONS, B.S.
IgM deficiency
in: Birth defects: Original Articles Series
vol. XI, No. 1, 1975, pp. 112-116

38. HOLLAND, D.B. et al.
Inflammatory responses in acne patients treated
with 13-cis-retinoic acid (isotretinoin)
in: Br J Dermatol 110, 1984, pp. 343-345
39. HOJYO-TOMOKA et al.
Pseudomonas infection in superhydrated skin
in: Arch Derm 107, 1973, pp. 723-727
40. HUMMLER, H., SCHÜPBACH, H.E.
Studies in reproductive toxicology and muta-
genicity with Ro 10-9359
in: ORFANOS, C.E. et al.: Retinoids - advances
in basic research and therapie. Springer Verlag
Berlin, Heidelberg, New York, 1981, pp. 49-59
41. JONES, D.H., CUNLIFFE, W.J., KING, K.
Treatment of gram-negative folliculitis with
13-cis-retinoic acid
in: Br J Dermatol, 1981, 104, pp. 252-253
42. KABAT, E.A., MAYER, M.M.
Experimental immunochemistry
2nd ed., 2nd printing
Charles C. Thomas, Springfield 1964
43. KALDEN, J.R.
Funktionsprüfungen des Immunsystems
in: Internist 20, 1979, pp. 465-474
44. KATZ, R.A., JÖRGENSEN, H., NIGRA, T.P.
Elevation of serumtriglyceride levels from oral
isotretinoin in disorders of keratinization
in: Arch Derm 116, 1980, pp. 1369-1372
45. KEARNY, J.N. et al.
Correlations between human skin bacteria and
skin lipids
in: Br J Dermatol 110, 1984, pp. 593-599

46. KENNEDY, C.
Gram-negative folliculitis of the face
in: clinical and experimental dermatology
(1979), 4, pp. 123-124
47. KING, K. et al.
A double-blind study of the effects of 13-cis-
retinoic acid on acne, sebum excretion and
microbial polulation
in: Br J Dermatol 107, 1982, pp. 583-590
48. KINNEY, J.P., FUNK, R.
Topical treatment of gram-negative bacterial
suprainfection in acne
in: Arch Derm-vol. 116, May 1980, p. 597
49. KLIGMAN, A.M., FULTON, J.E., PLEWIG, G.
Topical vitamin A acid in acne vulgaris
in: Arch Dem 99, 1969, pp. 469-476
50. KNAPP, W. et al.
Lymphozytenfunktionstestung in vitro
in: Wien.Klin.Wochenschr.90, 1978, pp. 722-726
51. KNAPP, W. et al.
Immunologische Untersuchungsmethoden in der
dermatologischen Diagnostik
in: Der Hautarzt 30, 1979, pp. 623-627
52. KUNG, P.C. et al.
Monoclonal antibodies defining distinctive human
T-cell surface antigens
in: Science, vol. 206, October 1979, pp. 347-349

53. KUNG, P.C. et al.
Strategies for generating monoclonal antibodies
defining human T-lymphocyte differentiation
antigens.
in: Transplantation Proceedings, vol. XII, No. 3,
Supp. 1, September 1980, pp. 141-146
54. LANDTHALER, M. et al.
Inhibitory effects of 13-cis-retinoic acid on
human sebaceous glands
in: Arch Dermatol Res 269, 1980, pp. 297-309
55. LEDOUX-CORBUSIER, M., ACHTEN, G.
Alpha-1-antitrypsin deficiency and skin
abnormalities
in: Journal of Cutaneous Pathology 1975: 2,
pp. 25-29
56. LEYDEN, J.J. et al.
Gram-negative folliculitis—a complication of
antibiotic-therapy in acne vulgaris
in: Br J Dermatol-88 (1973), pp. 533-538
57. LEYDEN, J.J. et al.
Age-related changes in the resident bacterial
flora of the human face
in: J Invest Dermatol-65, 1975, pp. 379-381
58. LEYDEN, J.J. et al.
Pseudomonas aeruginosa gram-negative folliculitis
in: Arch Derm-vol. 115, Oct. 1979, pp. 1203-1204
59. LEYDEN, J.J. et al.
Effect of 13-cis-retinoic acid on sebum production
and propionibact.acnes in severe nodulocystic
acne
in: Arch Dermatol Res 272 (3-4), 1982, pp. 331-337

60. LEYDEN, J.J., MARPLES, R.R.
Ecologic principles and antibiotic therapie in
chronic dermatoses
in: Arch Derm 107, 1973, pp. 208-211
61. LOWBURY, E.J.L.
Gram-negative bacilli on the skin
in: Br J Dermatol 1969, 81, supplement 1,
pp. 55-61
62. LYONS, F. et al.
Effect of oral 13-cis-retinoic acid on serum lipids
in: Br J Dermatol 107, 1982, pp. 591-595
63. MAIBACH, H.I., HILDICK-SMITH, G.
Skin bacteria and their role in infection
New York-Sydney-Toronto-London
McGraw-Hill 1965
64. MAIBACH, H.I.
Scalp pustules due of corynebacterium acnes
in: Arch Derm-vol. 96, Oct. 1967, pp. 453-455
65. MANCINI, G. et al.
A single-radial-diffusion method for immunological
quantitation of proteins
in: PEETERS, H.: Proc.XI Coll. Protides of the
biological fluids. Elsevier, Amsterdam, 1964
pp. 370-373
66. MARPLES, M.J.
The normal flora of the human skin
in: Br J Dermatol 81, 2, 1969, pp. 1-13
67. MARPLES, R.R.
Diphtheroids of normal human skin
in: Br J Dermatol 81, Suppl. 1, 47, 1969, pp. 47-54

68. MARPLES, R.R. et al.
Effect of antibiotics on the nasal flora in
acne patients
in: Arch Derm, vol. 99, June 1969, pp. 647-651
69. MARPLES, R.R., KLIGMAN, A.M.
Ecological effects of oral antibiotics on the
microflora of human skin
in: Arch Derm 103, 1971, pp. 148-153
70. MASSEY, A., MOWBRAY, J.F. NOBLE, W.C.
Complement activation by corynebacterium acnes
in: Br J Dermatol-98, 1978, pp. 583-584
71. MILATOVIC, D., BRAVENY, I.
Wechselwirkungen zwischen Antibiotika und Pha-
gozytose
in: Deutsche med. Wochenschrift 107, 1982,
pp. 1975-1979
72. MORETTA, L., MINGARI, M.C., MORETTA, A.
Human T-cell subpopulations in normal and
pathologic conditions
in: Transplant.Rev.45, 1979, pp. 163-193
73. MORSE, J.O.
Alpha-1-antitrypsin deficiency.
Medical progress. (First of two parts)
in: New Engl. J Med. 299, Nov. 1978,
pp. 1045-1048
74. MORSE, J.O.
Alpha-1-antitrypsin deficiency.
Medical progress. (Second of two parts)
in: New Engl. J Med. 299, Nov. 1978
pp. 1099-1105

75. MÜLLER-RUCHHOLTZ, W.
Grundlagen der Immunbiologie
in: Lehrbuch der med. Mikrobiologie
5. neubearbeitete Auflage, herausgegeben von
Prof. Dr. Henning Brandis und Prof. Hans Jürgen
Otte
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1984
pp. 40-54
76. NEUBERT, U., PLEWIG, G.
Gramnegative Follikulitis - Verlaufsbeobachtung
und therapeutische Möglichkeiten
in: Der Hautarzt, Supplementum V, 32. Jahrgang
1981, pp. 294-295
77. NEUBERT, U., BELOHRADSKY, B., THIEL, E.
Immundefekte bei Gramnegativer Follikulitis
in: Z.Hautkrankh. 57, 1981, pp. 594-595
78. NEUBERT, U.
Immunabweichungen bei sogenannter Gramnegativer
Follikulitis
in: Der Hautarzt, Suppl. VI, 34. Jg., 1983
pp. 277-278
79. NEUBERT, U.
Chronisch rezidivierende Follikulitis des
Kapillitiums und der Perioralregion
in: Der Hautarzt 34, 1983, pp. 476-477
80. NIKOLOWSKI, J., HOFFMANN, C., PLEWIG, G.
In vivo tests to study antiinflammatory
mechanismus of 13-cis-retinoic acid
in: J Invest Dermatol 76, 1981, pp. 416-417

81. PECK, G.L.
Retinoids in dermatology - an interim report
in: Arch Derm 116, 1980, pp. 283-284
82. PIPER, W.
Innere Medizin
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
1974, pp. 438-452
83. PLEWIG, G., BRAUN-FALCO, O.
Gramnegative Follikulitis
in: Der Hautarzt, 25, 1974, pp. 541-546
84. PLEWIG, G., KLIGMAN, A.M.
Gramnegative Follikulitis
in: Akne, Pathogenese, Morphologie, Therapie
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
1978, pp. 217-220
85. PLEWIG, G.
Der Einfluß der aromatischen Retinoide
RO 10-9359 und der 13-Cis-Retinsäure auf die
Talgdrüsen des syrischen Hamsters
in: Arch Dermatol Res 268, 1980, pp. 239-246
86. PLEWIG, G., WAGNER, R., BRAUN-FALCO, O.
Orale Behandlung schwerster Akneformen mit
13-Cis-Retinsäure
in: Münch.Med.Wschr. 122, 1980, Nr. 38,
pp. 1287 - 1294
87. PLEWIG, G., WAGNER, A.
Anti-inflammatory effects of 13-cis-retinoic
acid - an in vivo study
in: Arch Dermatol Res 270, 1981, pp. 89-94

88. PLEWIG, G. et al.
13-Cis-Retinsäure zur oralen Behandlung
der Acne conglobata
in: Der Hautarzt, 32 (1981), pp. 634-646
89. REINHERZ, E.L. et al.
Separation of functional subsets of human T-cells
by a monoclonal antibody
in: Proc. Natl. Acad. Sci, USA, vol. 76, No. 8,
Aug. 1979, pp. 4061-4065
90. REINHERZ, E.L. et al.
I a determinants of human T-cell subsets
defined by monoclonal antibody.
in: J Exp Med, vol. 150, December 1979,
pp. 1472-1482
91. REINHERZ, E.L. et al.
Discrete stages of human intrathymic
differentiation:
Analysis of normal thymocytes and leukemic
lymphoblasts of T-cell lineage
in: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 77, No. 3,
March 1980, pp. 1588-1592
92. REINHERZ, E.L. et al.
Loss of suppressor T-cells in active multiple
sclerosis:
Analysis with monoclonal antibodies
in: The New England Journal of Medicine, vol. 303,
No. 3, July 1980, pp. 125-129
93. REINHERZ, E.L. et al.
The cellular basis for viral- induced
immunodeficiency:
Analysis by monoclonal antibodies
in: The Journal of Immunology, vol. 125, No. 3,
September 1980, pp. 1269-1273

94. RETAILLIAU, H.F. et al.
Acinetobacter calcoaceticus - a nosocomial pathogen
with an unusual pattern
in: The Journal of infectious diseases, vol. 139,
No. 3, March 1979, pp. 371-375
95. ROSEN, F.S.
The primary immunodeficiencies dermatologic
manifestations
in: J Invest Dermatol-67, 1976, pp. 402-411
96. ROSS, I.N., THOMPSON, R.A.
Severe selective IgM-deficiency
in: J Clin Path 29, 1976, pp. 773-777
97. SAXON, A., MORROW, C., STEVENS, R.H.
Subpopulations of circulating B-cells and
regulatory T-cells
in: Clin Invest, vol. 65, June 1980, pp. 1457-1468
98. SHEHADEH, N.H., KLIGMAN, A.M.
The effect of topical antibacterial agents on
the bacterial flora of the axilla
in: J Invest Dermatol 40, Jan. 1963, pp. 61-71
99. STANKLER, L.
Deficiency of circulating IgA and IgM in adult
patients with lichen planus
in: Br J Dermatol 93, 1975, pp. 25-27
100. STIMSON, W.H.
Vitamin A intoxication in adults. Report of a
case with a summary of the literature
in: N Engl J Med 265, 1961, pp. 369-373

101. STITES, D.P.
Laboratory methods for detection of antigenes
and antibodies
in: Basic and clinical immunology
(ed.: H.H. Fudenberg, D.P. Stites, J.L. Caldwell,
J.V. Wells) Lange Medical Publications,
Los Altos, California, 1976
102. STITES, D.P.
Laboratory methods of detecting cellular
immune function
in: Basic and clinical immunology
(ed. H.H. Fudenberg, D.P. Stites, J.L. Caldwell,
J.V. Wells), Lange Medical Publications
Los Altos, California, 1976
103. STRAUSS, J.S. et al.
The effect of marked inhibition of sebum pro-
duction with 13-cis-retinoic acid on skin sur-
face lipid composition
in: J Invest Dermatol 74, 1980, pp. 66-67
104. STÜTTGEN, G.
Zur lokalen Behandlung von Keratosen mit
Vitamin-A-Säure
in: Dermatologica 124, 1962, pp. 65-80
105. VALENTI, W.M., TRUDELL, R.G., BENTLEY, D.W.
Factors predisposing to oropharyngeal colonization
with gram-negative bacilli in the aged
in: N Engl J Med, May 18, 1980, pp. 1108-1111
106. VOGT, E. FRIEDRICH, H.C.
Orale 13-Cis-Retinsäure-Therapie bei Adenoma
sebaceum symmetricum und schwersten Akne- und
Rosazeaformen
in: Z.Hautkr. 58, Heft 9, 1983, pp. 646-667

107. WAGNER, A., PLEWIG, G.
13-Cis-Retinsäure-pharmakologische und toxikologische Untersuchungen bei der Behandlung schwerster Akneformen
in: Münch.med.Wschr.122, Nr. 38, 1980
pp. 1294-1300
108. WEISSMANN, A., WAGNER, A., PLEWIG, G.
Reduction of bacterial skin flora during oral treatment of severe acne with 13-cis-retinoic acid
in: Arch Dermatol Res 270, 1981, pp. 179-183
109. WESTPHAL, H.J. et al.
Acne conglobata with immunodeficiency and its levamisol treatment
in Dermatol Monatsschrift 167 (7), Juli 1981, pp. 410-417
110. Ortho Pharmaceutical Corporation for
Ortho Diagnostic Systems Inc.
Anleitung zum Gebrauch der Ortho-mune monoklonalen Antikörper
111. Die Bestimmung von Properdin und Komplementfaktoren mit Reagenzien der Behringwerke
Laboratoriumsblätter 8, 1958, pp. 1-10

LEBENS LAUF

Am 27.11.1955 wurde ich, Ibtisam Ludes, geb. Hattar, als letztes von acht Kindern des Kaufmanns Mousa Ayed Hattar und seiner Ehefrau Nabiha Hattar, geb. Tadrus, in Amman/Jordanien geboren.

Meine schulische Ausbildung am Rosary-College in Amman schloß ich 1974 mit dem Abitur ab.

Seit dem 02.03.1975 in Deutschland, nahm ich zunächst an Kursen zur Erlernung der deutschen Sprache teil. Von September 1975 bis Juli 1976 besuchte ich das Studienkolleg der Universität München. Aufgrund des guten Abschlusses erhielt ich zum WS 1976/77 die Zulassung für das Studium der Humanmedizin an der Universität München, das ich im Juni 1983 mit dem medizinischen Staatsexamen beendete.

Seit dem 02.07.1982 bin ich mit dem Architekten Dr.-Ing. Michael Ludes verheiratet. Am 02.10.1984 wurde unsere Tochter Katharina geboren.



